

Klinisk-patogenetiske undersøgelser af klassisk kronisk leddegigt

(på grundlag af lokale
og diffuse patologiske forandringer)

Af

Palle Eggert Johansen

I



I kommission hos
Andelsbogtrykkeriet i Odense

1970

Forsvaret finder sted fredag den 17. april 1970 kl. 14 præcis
i auditoriet på Patologisk Institut, Odense Amts og Bys
Sygehus.

Klinisk-patogenetiske undersøgelser
af klassisk kronisk leddegigt



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546313_0007

Klinisk-patogenetiske undersøgelser af klassisk kronisk leddegigt

(på grundlag af lokale
og diffuse patologiske forandringer)

Af

Palle Eggert Johansen



I kommission hos
Andelsbogtrykkeriet i Odense

1970

Denne afhandling er af det natur- og lægevidenskabelige fagråd ved Odense Universitet antaget til offentligt at forsvares for den medicinske doktorgrad.

Odense Universitet, den 17. september 1969.

Franz Bierring,
h. a. dec.



Med tilladelse fra det natur- og lægevidenskabelige fagråd ved Odense Universitet er tabeller, der omhandler korrelationskoefficienter samt lister, der omhandler kliniske og laboratoriemæssige data, som indgår i afhandlingen, deponeret i Universitetsbiblioteket i Odense.

Trykt hos Andelsbogtrykkeriet i Odense.

ISBN 87 7001 055 2

Til mine børn

Niels Jacob,

Jens Martin

og

Anne Kathrine

Forord

Materialet til arbejdet er indsamlet i årene 1960–65. Patienterne, som indgår i arbejdet, stammer i overvejende grad fra fysiurgisk afdeling, Frederiksberg Hospital, idet dog også afdelinger fra andre hospitaler har været mig behjælpelige med indsamling af materiale. Siden 1960 har jeg haft tilknytning til fysiurgisk afdeling, Frederiksberg Hospital, og jeg er overlæge, dr. med. Ole Sylvest megen tak skyldig – overlæge Sylvest har støttet mig såvel fagligt som moralsk under hele arbejdets udførelse. På Centrallaboratoriet, Frederiksberg Hospital er udført ledvæskeundersøgelser og visse serologiske undersøgelser; jeg har siden min ansættelse på laboratoriet i 1959 mødt megen venlighed, og jeg takker overlæge, dr. med. A. Levin Nielsen for dette.

Det har været nødvendigt at søge hjælp til undersøgelse af materiale andre steder. På Rigsforeningens patologisk–anatomiske Laboratorium (Gigtlaboratoriet) på Universitetets patologisk–anatomiske Institut, København, har jeg altid fået den assistance, jeg behøvede til den histologiske del af arbejdet, og jeg takker professor, dr. med. Gunnar Teilum herfor. Chefen for fysisk–kemisk afdeling, Statens Seruminstitut, afdelingsforstander, dr. phil. Albert Hansen, har i sin afdeling venligst optaget de serologiske undersøgelser, som jeg har benyttet i mit arbejde. Dr. Albert Hansen har altid fulgt mit arbejde med stor interesse.

Den statistiske bearbejdelse er foretaget af afdelingsforstander, cand. act. Michael Weis Bentzon, som har ydet mig stor hjælp. I det Weis Bentzon'ske hjem har jeg mødt enestående gæstfrihed og hjælpsomhed.

Flere kolleger har i årenes løb gennem samtaler vejledt mig på forskellig måde.

De mange laboratorieassistenter, sekretærer og sygeplejersker, som har gjort det muligt for mig at gennemføre arbejdet, bringer jeg min bedste tak.

Eva Weis Bentzon har udført kurvetegningerne. Fotograf Bent Børgesen, patologisk–anatomisk Institut, Københavns Universitet, har udført alt det fotografiske arbejde.

Min kone, Birthe, har gjort en stor arbejdsindsats under hele afhandlingens udarbejdelse.

Arbejdet er udført med støtte fra Rigsforeningen til Gigtens Bekæmpelse og fra Lauritz og Augusta Dahl's Mindelegat I.

Det engelske resumé er oversat af translatør fru Eva Knudsen.

Oktober 1969

Palle Eggert Johansen.

Indhold

Forord	7
Indledning	17

Kapitel 1

Rheumatoid artrit og sammenligningsgrupper	19
Begrebet rheumatoid artrit	19
»Rheuma«	20
Polyarthritis chronica	21
Klassisk kronisk leddegigt	21
Det patologisk-anatomiske grundlag for RA	22
Patogenetiske overvejelser ved RA	22
Patologi og klinik	26
Eksperimentel RA	28
Den lokale og den diffuse patologiske aktivitet ved RA	29
Kortikosteroider ved RA	30
Kriterier til afgrænsning af RA	32
ARA-kriterierne	35
RA-kriterier i eget arbejde	38
Differential-diagnoser over for RA	41
Egne patientmaterialer	45
Rheumatoid artrit	45
Oligoartikulær artrit	56
Traumatisk artrit	58
Artrose	59
Lupus erythematosus disseminatus	59

Kapitel 2

Ledvæskeundersøgelser	68
Teknik for ledvæskeundersøgelser	68
Cytologisk undersøgelse	71
Relativ viskositet	74

Hexosaminholdige substanser	77
Egen metode til uddifferentiering af hexosaminholdige substanser i ledvæske	80
Proteiner i ledvæske ved RA	87
Reducerende substanser	90
Alkaliske fosfataser	91

Kapitel 3

Synovialvævsundersøgelser	93
Biopsiteknik	93
Mikroskopi af synovialsnittene	94
Synovialmembranens histologi og funktion	95
Metoder og eksperimenter ved egne undersøgelser af synovialvæv	105

Kapitel 4

De serologiske metoder	112
Bestemmelse af »antinukleære faktorer« (ANF) med anti-human- globulin-konsumptions-testen (AGKT)	112
Rheumafaktor	115
LE-celle-undersøgelse	118
Forsøg med AGKT til at bedømme sikkerheden af de opnåede resultater samt spredningsberegninger	119

Kapitel 5

Ledvæskefænomenernes fordeling	124
Betændelsesceller i ledvæske	125
Ledvæskemængde	127
Ledvæskefænomener, for hvilke hexosamin er af væsentlig betydning ..	128
Relativ viskositet	129
Total-hexosamin	130
Patogenetiske problemer i forbindelse med hexosaminholdige substanser	131
Eget materiale til vurdering af hexosaminholdige substanser	133
Proteiner i ledvæske ved RA	136
Egne resultater for total-protein	137
Proteinfraktionerne ved RA sammenlignet med oligoartikulær artrit, traumatisk artrit og artrose	138
Alkaliske fosfataser og glukose	141
Gentagne undersøgelser – af ledvæskefænomener – inden for samme patient og mellem forskellige patienter i RA-materialet	143

Kapitel 6

Fordeling af fænomenerne i synovialvævet	145
Patologi og klinik (tidligere undersøgelser)	145
Egne resultater for den patologiske synovialmembran	148
Synoviocytterne	148
Kæmpecellerne	149
Degeneration af synoviocytterne	151
Proliferation af synoviocytterne	152
Pyroninofili af synoviocytterne	153
Alcianfarvning af synoviocytterne	155
Proliferation af fibroblaster	156
Fibrin i vævet	158
Betændelsescellerne	159
Noduli synoviales	160
Diffus fordeling	161
Granulocytter	161
Rundceller	162
Plasmaceller	163
Grundsubstansens farybarhed	165
Metakromasi	165
Mastcellerne	166
Alcianfarvning	168
Karrene i det subsynoviale væv	169
Karsengen	169
Karrenes vægtykkelse	169
Ødem i det subsynoviale væv	171
Villi synoviales	171
Kortikosteroidterapiens betydning for synovialvævsfænomener	172

Kapitel 7

Afhængighedsforholdet mellem fænomener i synovialvævet og ledvæsken ved RA	173
Synoviocytterne	174
Fibroblasterne	176
Betændelsescellerne	176
Fibrin i synovialvævet	178
Proteiner og plasmaceller	178
Karrene	179
Ødem i synovialvævet og villi synoviales	179
Inddeling efter et kriteriesymptom (sero-positivitet) blandt 35 patienter	180

Kapitel 8

Beskrivelse af egne resultater for de behandlede serologiske undersøgelser ..	181
Sammenligning mellem de maksimale værdier og gennemsnitsværdierne for AGKT og RAT	182
RAT og »samlet sero-positivitet«	182
AGKT	183
Kortikosteroidterapiens betydning for AGKT (LE-celle-testen og RAT) ved LED-samt korrelation af de enkelte seroreaktioner over for hinanden	186
A. Prøven som enhed	188
B. Patienten som enhed	190
Diskussion af afhængighed mellem AGKT og LE-celle-testen i LED-materialet	192
Seroreaktioner (AGKT og RAT) blandt RA-materialet på 129 patienter	193
AGKT's afhængighed af forskellige fænomener i det perifere blod ved RA	193
Betydningen af kortikosteroidterapi for AGKT (og RAT) ved RA	195

Kapitel 9

Patogenetiske overvejelser ved RA undersøgt gennem fænomener i ledvæsken	197
Ledvæskefænomenerne	197
Vurdering af intensiteten af den patologiske proces i ledvæsken	198
Betændelsescellerne i ledvæsken	199
Proteinerne i ledvæsken	200
Total-hexosamin i ledvæsken	202
Alkaliske fosfataser i ledvæsken	203
Glukose i ledvæsken	204
Viskositeten i ledvæsken	205
Ledvæskemængden	206

Kapitel 10

Patogenetiske overvejelser ved RA undersøgt gennem fænomener i synovialvævet	207
Kæmpeceller	207
Proliferation og degeneration af synoviocyterne	208
Pyroninofili og alcian-positivitet for synoviocytter	209
Betændelsescellerne	211
Rundceller og mastceller	214
Mukopolysakkarider og mastceller subsynovialt	215
Mastceller	216
Fibroblaster	218

Fibrin	219
Karrene	219
Villi synoviales og ødem i synovialvævet	219

Kapitel 11

Den diffuse påvirkning ved RA og sammenligningsgruppen LED undersøgt gennem seroreaktioner	221
Klinisk-patogenetiske forhold ved LED bedømt gennem AGKT	222
Betydningen af kriteriernes kvalitet og kvantitet for den maksimale AGKT i LED-materialet	222
Rheumatoid Artrit Testen (RAT) i LED-materialet	223
Afhængigheden mellem AGKT (samt RAT) og nogle kliniske data ved RA	225
Samlet indtryk af AGKT/RAT over for kliniske data ved RA	228
Resumé	229
Konklusion	240
English Summary	241
Referencer	254
Forkortelser og definitioner	273
Statistiske noter	275
Sagregister	281

Tidligere har forfatteren udgivet nogle få, korte artikler, hvori omtales emner, som er nøjere behandlet i nærværende afhandling.

Johansen, P. E.: Seroreaktioner til diagnosticering af kronisk polyarthrit (rheumatoid arthrit). Ny test med biologisk inaktivt materiale. *Ugeskr. Læg.* 1960, 122: 322–325.

Johansen, P. E.: Serologiske problemer ved lupus erythematosus disseminatus. *Ugeskr. Læg.* 1960, 122: 1309–1315.

Johansen, P. E. & O. Sylvest: Synovial-fluid changes in »degenerative joint disease«, rheumatoid arthritis and »traumatic arthritis«. *Acta rheum. scand.* 1961, 7: 240–248.

Johansen, P. E.: Synovial lining cells and plasma cells in the synovial membrane in cases of classic rheumatoid arthritis. *Acta rheum. scand.* 1965, 11: 4–10.

Indledning

»It is apparent that we have at the moment no real grasp of the pathogenetic mechanisms involved in rheumatoid arthritis. The inconstancy and overlap of the pathologic, serologic and clinical findings in this and the other so-called collagen diseases raise a question as to the definition of rheumatoid arthritis. It may be that this is not a single disorder but a syndrome arising from complex, presently unknown disease processes. Like the proverbial blind men, we comprehend only small portions of the elephant. It may be that when we know more about it, we shall discover that there is no elephant at all.«

Sokoloff 1961

Kronisk leddegigt betragtes i nærværende arbejde identisk med rheumatoid artrit (RA). Man har ønsket at foretage en *klinisk-patogenetisk undersøgelse af klassisk kronisk leddegigt*. Ved patogenese forstås den måde, hvorpå en sygdom kommer til udvikling.

Der er endnu et stort gab mellem de kliniske træk ved RA og de mikro-patologiske forandringer. Med det ringe kendskab, man har til sygdommens op-rindelse og udvikling, er det rimeligt at foretage en bred beskrivelse af RA for at få belyst så mange sider af sygdomsprocessen som muligt.

De kliniske aspekter repræsenteres af de kriterier, som er udvalgt af »The American Rheumatism Association« (ARA-kriterierne). ARA-kriterierne anses for at være de mest karakteristiske diagnostiske træk ved RA. ARA-kriterierne har man anset for bedst egnede til at repræsentere de kliniske fænomener, der indgår i undersøgelsen. Som udtryk for den mikro-patologiske side af sygdoms-processen benyttes forandringer fremkaldt af inflammationen, idet der dels er tale om lokal påvirkning af knæled (ledvæske- og synovialvævsforandringer) og dels om universel påvirkning målt gennem en sero-reaktion (AGKT, se side 112).

Den klinisk-patogenetiske undersøgelse er baseret på korrelationer mellem kliniske fund og mikro-patologiske fænomener.

Planlægningen af undersøgelsesprogrammet er skitseret i tabel 1.

Rheumatoid artrit og sammenligningsgrupper

Begrebet rheumatoid artrit (RA)

Betegnelsen »rheumatoid arthritis« blev *indført* i den medicinske litteratur i 1859 af Sir *Alfred Baring Garrod*, uden at han tilsyneladende forsøgte at skelne lidelsen fra febris rheumatica. Langt de fleste forff. mener nu om dage, at RA bør betragtes som en sygdom uafhængig af febris rheumatica. En understregning af dette findes i et arbejde af *Bäumer* 1965, som kun fandt forhøjet AST hos 12 af 176 patienter med RA.

Betegnelsen »rheumatoid arthritis« blev først *anerkendt* af »The American Rheumatism Association« (ARA) i 1941, hvor det remplacerede i det mindste to synonymmer, nemlig »atrophic arthritis« og »chronic infectious arthritis«. I angelsaksiske og skandinaviske lande benyttes nu i almindelighed betegnelsen RA, mens de germanske lande stadig foretrækker »Primär-chronische Polyarthritis«, og franskmændene bruger betegnelsen »la polyarthrite évolutive«.

RA er en bindevævslidelse med systematiseret udbredelse (jvf. den store litteratur om medinddragen af lunger, nyrer, hjerte etc.), men hvor det dominerende symptom er den inflammatoriske synovit. Prognosen quo ad vitam er god, men oftest ses progression med invaliditet til følge.

Dyreforsøg har endnu ikke kunnet give væsentlige bidrag til nøjere forståelse af patogenesen hverken ved RA, lupus erythematosus disseminatus (LED) eller andre bindevævssygdomme. Adskillige forff. – bl. a. *Pagel & Treip* 1955 – behandler de uskarpe grænser mellem de forskellige bindevævssygdomme. *Hartmann* konkluderede i et foredrag i Baden-Baden i 1964, at det stadig er et åbent spørgsmål, hvorvidt forskellige former af RA er varieteter af en fundamental type, eller om det drejer sig om forskellige fundamentale typer med ensartet klinik.

RA er en hyppig sygdom. Således fandt *Laine* 1960, at 3 % af befolkningen > 15 år i Heinola havde ledsymptomer og ledforandringer forenelige med diagnosen »definite« RA efter ARA-kriterierne. Ved en repræsentativ epidemiologisk undersøgelse, der blev udført i årene 1960–62 i USA, fandtes RA hos 3,2 % af den voksne befolkning. Undersøgelsen omtales af *Engel & Burch* 1967 og omfatter 7000 personer. Diagnosen RA blev stillet, hvis der var tre eller flere ARA-kriterier. En undersøgelse af ca. 500 personer i alderen mellem 55 og 64 år fra byen Leigh gav som resultat (*Kellgren & Lawrence* 1956), at 1 % af mæn-

dene og 3 % af kvinderne havde »severe clinical rheumatoid arthritis«. *Sørensen* angiver i personlig meddelelse i 1968, at frekvensen for RA i Danmark er knapt 1 %.

Selv i dag er der ikke enighed om, hvilke sygdomstilstande der bør inkluderes i begrebet RA. Det er derfor *nødvendigt med diagnostiske kriterier* som forudsætning for kliniske og laboratoriemæssige studier af sygdommen. Det er rimeligt at stile mod en nærmere udredning af ætiologi og patogenese ved stadig at holde sig til klinikken og søge at få så meget som muligt ud af klinisk-patogenetiske undersøgelser. Som arbejdsgrundlag er de diagnostiske kriterier, der er indført af ARA, benyttet i let modifikation til afgrænsning af den gruppe, der i dette arbejde er betegnet RA.

»Rheuma«

Der hersker usikkerhed for terminologi samt definitioner til afgrænsning af sygdomme, der sædvanligvis behandles under rheumatologien. »Rheuma« betyder noget, der flyder, og man kan i sandhed sige, at dette er et meget karakteristisk træk ved afgrænsningen af de reumatiske sygdomme.

Man møder en nærmest babylonisk sprogforvirring, når det gælder *terminologien inden for rheumatologien*. Dertil kommer, at der er meget delte meninger om, hvilke sygdomme man i det hele taget bør inddrage under rheumatologien. Der er stor heterogenitet af de sygdomsgrupper, der henhører under rheuma-begrebet, der omfatter både inflammatoriske og ikke-inflammatoriske sygdomme (*Moll* 1966). »Rheumatic diseases« defineres af *Hollander* i 1966 som tilstande, hvor smerte og stivhed i det muskulo-skeletale system er fremherskende. Når man vil præcisere afgrænsningen, står man sig derfor nok ved at lade *bevægeapparatet* stå som et væsentligt udgangspunkt.

Den rheumatologiske diagnostik er først og fremmest en klinisk diagnostik, og først efter de kliniske overvejelser kommer laboratorie- og røntgendagnostik på tale (*Moll*). Til patogenetiske undersøgelser kommer man dog ikke uden om laboratorieundersøgelser, der vil kunne gruppeinddele mere detailleret.

Eftersom de hidtidige forskningsretninger med benyttelse af »den sidste nye teknik« ikke har givet sandheden (*Hamerman* 1966), kan man tænke sig, at begrænsning til en beskrivelse af korrelationer mellem simple patologiske forandringer og *kliniske* fænomener må have sin berettigelse. Dette er forsøgt i eget arbejde.

Polyarthrititis chronica

Polyarthrititis chronica benyttes stadig som diagnose af både yngre og ældre læger her i landet. Betegnelsen polyarthrititis er imidlertid ikke identisk med RA. Ved polyarthrititis er der tale om en *polyartikulær ledinflammation*. Ved RA er der tale om én af mange polyartikulære ledlidelser.

Grænsen mellem inflammatoriske og ikke-inflammatoriske ledsygdomme er imidlertid ikke altid let at drage, og en eksacerbation af ledforandringerne ved en degenerativ ledlidelse (arthrosis) kan klinisk minde om inflammation. Også en traumatisk påvirkning af et led kan give et billede, der minder om en inflammatorisk tilstand.

Polyarthrititis med tilføjet gruppebetegnelse kan benyttes som diagnosebetegnelse for forskellige sygdomsgrupper, der kan give anledning til differentialdiagnostiske overvejelser over for RA (se side 41).

Selv om nogle af de polyartikulære inflammatoriske lidelser er beslægtede med RA (de øvrige bindevævssygdomme), synes dette ikke at gælde for andre (arthrititis urica, Reiter's syndrom, Bechet's syndrom m. fl.). *Dixon* 1960 anfører, hvordan der i tidens løb er uddifferentieret forskellige former fra den oprindelige kroniske polyartrit. *Dixon* mener, at nogle af de polyartikulære lidelser, der ikke kommer ind under betegnelsen typisk RA, og som er sero-negative, er hidtil ubeskrevne sygdomme.

Klassisk kronisk leddegigt

(»Classical rheumatoid arthritis«)

Netop fordi der kan være stor usikkerhed ved diagnosticering af kronisk leddegigt i almindelighed, har man i eget arbejde valgt at behandle en undergruppe, der i det væsentlige svarer til »classical« RA. ARA-gruppen »classical r.a.« blev indført ved revision af kriterierne i 1958, og om denne gruppe hedder det (*Ropes & al.*): »In such a group the diagnosis of rheumatoid arthritis will be as certain as is possible with our present knowledge about and concept of the disease«.

Med strenge krav ved diagnosticeringen kan man regne med at få *et mere ensartet patientmateriale* end gennem en dårligere defineret sammensætning af patienter med »polyarthrititis«. I litteratur fra USA oplyses oftest, at patienterne er sammensat af undergrupper med »classical or definite rheumatoid arthritis«. Andre forff. undlader at præcisere, hvilke patienter de behandler, og dette giver rigeligt spillerum for at inkorporere patienter, som ikke burde have været med i materialerne. Det er almindeligt, at kun de første otte ARA-kriterier benyttes, idet kriterium 9, 10 og 11 i de fleste arbejder ikke har været til rådighed. Dette er – foruden forskel i teknik ved undersøgelsesmetoderne – en vigtig årsag til vanskeligheden ved at sammenligne resultater, som forskellige forff. opnår.

Det patologisk-anatomiske grundlag for RA

Det er hævdet, at den primære læsion ved RA skulle være en vaskulit (*Ragan* 1959 og *Vaughan* 1961). Rheumatoid vaskulit fandtes hos 23 % af 52 patienter undersøgt post mortem af *Kemper & al.* 1957. Ved syndromet polymyalgia rheumatica har *Bruck* 1967 fundet, at synoviten i de centrale led – der oftest er de afficerede led – har en nær relation til arteriten i kraniearterierne. *Bruck* antager, at de to histologiske forandringer er manifestationer af samme sygdomsproces.

Man er dog langt fra klar over, hvilken rolle vaskuliten spiller i den inflammatoriske proces ved RA. *Scott & al.* 1961 skriver om læsionerne i de noget større arterier ved RA: »The significance of arteritis, and the extent to which it is an integral part of the rheumatoid inflammatory proces, are still quite speculative«. Alt i alt kan siges, at hypotesen om, at arteritis er en afgørende faktor for sygdomsudviklingen ved RA, idet den skulle bidrage til udviklingen af andre læsioner, ikke har vundet almindelig anerkendelse.

Af kendte og ret karakteristiske patologisk-anatomiske forandringer ved RA kan nævnes de histologiske ændringer i synovialmembranen, aflejring af amyloid (*Teilum* 1952) samt histologien ved noduli rheumatici. Begrebet fibrinoid degeneration er også knyttet til sygdomsprocessen, men en udtømmende forklaring på det patologisk-anatomiske grundlag ved RA er næppe givet endnu.

Collins 1957 giver et *historisk tilbageblik* over de reumatiske sygdommes patologi. For RA anføres, at den mest konstante og karakteristiske læsion er den kroniske proliferative synovit. *Collins* mener, at det er begrænset, hvilke konklusioner der har kunnet drages ud fra histo-patologiske observationer.

Patogenetiske overvejelser ved RA

Det manglende kendskab til ætiologi og patogenese ved RA har givet anledning til mange og forskelligartede hypoteser, som det fremgår af en oversigtsartikel af *Dresner* 1955.

I en redaktionel artikel af *Hamerman* foråret 1966 omtales patogenetiske overvejelser ved RA. Selv om det fremgår, at man har hypoteser om patogenesen ud fra forskellige patologiske forandringer, er det dog oplagt, at en sikker forskningsplan for fremtiden stadig ikke foreligger. I et arbejde af *Hamerman & Barland* fra 1966 anføres: »We are not nearer to identifying an antigen, and speculation continues whether it might be an auto-antigen, or an exogenous antigen, such as a virus or components of bacteria«.

Kellgren 1964 mener, at i bedømmelsen af de rivaliserende hypoteser, der er fremsat for ætiologien til RA, må også indgå epidemiologiske studier. Det må anses for at være et rimeligt synspunkt, at man støtter sig til klinikken i udstrakt

grad, så længe mere laboratoriemæssige undersøgelser ikke giver forklaring på mysteriet omkring RA.

Celler og metabolisk afsporing

Nedbrydning af bindevævet, der bl. a. medfører en frigørelse af N-acetylglukosamin, kan efter *Thulin's* (1962) mening give anledning til dannelse af antigener, der kan udløse produktion af autoallergiske antistoffer. *Thulin* har fremsat den teori for ætiologien ved RA, at det drejer sig om forstyrrelser i enzymsystemer, der regulerer dannelsen og nedbrydningen af mesenkymet. Også fra anden side er der lagt vægt på betydningen af enzymatiske ændringer. *Wallis* 1950 anfører den mulighed, at en metabolit griber ind i synovialcellernes syntese af hyaluronsyre, og at dette giver anledning til produktion af to abnorme substanser. Dels et irriterende stof, der er ansvarligt for patientens symptomer, og dels et antigen, der sammen med fremkaldte antistoffer er ansvarligt for en ond cirkel, der holder sygdommen vedlige. Flere forff. har i de senere år gjort sig til talsmænd for, at en vedholdende inflammationsproces holdes igang af substanser, der »irriterer« og giver en *circulus vitiosus*. *Barnhart & al.* 1967 mener, at de proteolytiske nedbrydningsprodukter, der fremkommer ved fibrinolysen i ledvæsken, spiller en sådan rolle. Henfald af polymorfnukleære leukocytter kan frigøre lysosomer, der vedligeholder cellehenfaldet (*Zucker-Franklin* 1966). *Hüttel & Markovič* 1966 mener ud fra deres undersøgelser af ledvæske fra patienter med chondrocalcinosis at kunne inddele i to perioder i sygdomsforløbet. Først giver krystallerne anledning til en egentlig inflammation med bl. a. store mængder polymorfnukleære leukocytter, og senere kommer der en degenerativ periode med et ledvæskebillede, der svarer til irritativ degenerativ forandring. Forff. har påvist tydelig tilstedeværelse af mikrokrytaller i ledvæsken. Ved RA kan næppe påvises specifikke krystaller i ledvæsken. Ophobning af fibrin i ledhulen kan give dannelse af antistof mod fibrin i synovialvævet celler – også denne mekanisme kan tænkes at vedligeholde inflammationen (*Barnhart & al.* 1967).

Glukosaminidaseaktivitet kan påvises i ledvæske, og det har vist sig, at natrium-durothiomalat (»Myocrisin«) hæmmer aktiviteten (*Caygill & Jevons* 1965). Teoretisk er der en mulighed for, at dette kan være af betydning for RA's bedring med guldsalte.

Kunkel 1958 anfører, at reaktionen mellem rheumatoid faktor (RF) og γ -globulin, der forekommer in vitro, også kan forekomme in vivo og give anledning til et cirkulerende kompleks. *Kunkel* omtaler, at sero-positive tilfælde hyppigt har noduli rheumatici, udbredt og lokaliseret arteritis samt manifestationerne ved Felty's syndrom. I de almindeligt anvendte seroreaktioner har vi bevis på, at RF kan reagere med γ -globulin fra forskellige dyrearter. RF's evne til at reagere med γ -globulin er ikke specifik, og dannelse af det nævnte cirkulerende kompleks in vivo må anses for at være mulig.

Man må på forhånd tænke sig, at de udtalte morfologiske og histokemiske forandringer, der kan forekomme i synovialmembranen ved RA, vil kunne medvirke til belysning af sygdommens patogenese. I den retning er litteraturen ikke særlig righoldig, og som sædvanligt er det RF's forhold, man har interesseret sig for. *Mellors & al.* 1961 har således med fluorescenceteknik demonstreret RF i nogle af plasmacellerne i synovialvævet. En funktionel anskuelse for *betændelsescellerne* i den rheumatoide synovialmembran er angivet af *Riddle & al.* 1965. Disse forff. betragter infiltrationen med lymfocytter og plasmaceller som ansvarlig for den lokale produktion af RF. Det store antal neutrofile leukocytter i ledvæsken er i arbejdet af *Riddle & al.* undersøgt for fagocytose af fibrin. Det blev påvist – ved undersøgelse af ultrastruktur og immunofluorescens – at de neutrofile leukocytter fagocyterede fibrin. Gennem henfald af leukocytterne vil fibrin deltage i den akutte proces ved RA og vedligeholde den kroniske. Som et udtryk for, at det retikulo-endoteliale system (RES) er medinddraget i den patologiske proces ved RA, kan nævnes en undersøgelse af *Braunsteiner & al.* 1964. Disse forff. påviste, at celler fra lymfeknuder fra patienter med RA kan ødelægge cellerne i en vævskultur. Først skete der en aggregation og senere destruktion af cellerne i vævskulturen. De mononukleære celler i ledvæsken fra RA kan have cytotoksisk effekt. Denne cytotoksiske virkning er påvist af *Hedberg & Källén* 1964, som benyttede embryonale fibroblaster til testningsmateriale.

Karrene

De fokale nekrotiske partier, der af og til ses i synovialvævet ved RA, kan have patogenetisk betydning. *Kulka* 1959 b antager, at fokale iskæmi p. g. a. akut venulitis og capillaritis med fibrintronbosedannelse er årsagen til fokale iskæmi.

Hypoteser, hvor karrene indtager en fremtrædende plads i patogenesen ved RA, er ikke alene fremsat gennem de sidste årtier. Ud fra sine histo-patologiske undersøgelser af synovialmembranen mener *Bick* 1930, at manifestationerne ved »chronic synovitis» er sekundære til en systematiseret lidelse, og at den lokale reaktion skyldes forstyrrelse i den vaskulære mekanisme i det subsynoviale væv. Efter en patogenetisk vurdering af vaskulit ved RA konkluderer *Kulka* 1959 a: »The intensity of the vasculitis tends to parallel the local or systemic activity of the rheumatoid arthritis».

Et udtryk for karrenes betydning i patogenesen ved bindevævslidelserne har man i kortikosteroidernes virkning på karskørheden. Perioden med lav kapillær-resistens, der følger hos rotter, som har været ude for stress, forebygges gennem cortisonbehandling (*Baker & Abrams* 1955). De antiinflammatoriske egenskaber ved adrenokortikale steroider anses for at skyldes disse steroiders evne til at nedsætte bindevævs følsomhed for substanser, der er frigjort fra det beskadigede væv (*Baker & Abrams*). Fra flere sider er kortikosteroidterapi (KS-terapi) på den anden side udlagt som en væsentlig medvirkende faktor til svære komplikationer

ved RA. Her tænkes på kliniske neurovaskulære manifestationer (*Epstein & Engleman* 1959). Det synes især at være hos patienter i senstadier med *noduli rheumatici* og høj koncentration af RF, at KS-terapi kan forværre disse alvorlige kliniske manifestationer. Karrenes betydning for perifer neuropati ved RA er berørt af *Irby & al.* 1958, som mener, at den vaskulære forandring i nervestammen er af betydning for patogenesen ved neuropatien.

En anden gruppe forff., som tillægger karrene stor betydning i RA-patogenesen, er *Bluhm & al.* 1966; disse forff. mener, at efter at det ukendte agens har sat processen i gang, vil synovialkarrene dilateres, tromboseres og blive utætte for protein. Neutrofile granulocytter migrerer ud i ledvæsken, og i forbindelse med fibrinet kan resultatet blive cellededbrydning og frigørelse af enzymer, der vedligeholder den inflammatoriske proces.

Endelig kan nævnes, at *Boylan & Sokoloff* 1960 anser karforandringer som en vigtig faktor for fremkaldelse af kliniske symptomer ved dermatomyositis.

Klinisk-patogenetiske overvejelser ved RA har været et hovedformål med eget arbejde. Når man ser bort fra nogle serologiske undersøgelser, har det imidlertid været et slående træk ved litteraturstudier, at der findes forholdsvis få arbejder, der behandler dette emne. Af den sparsomme litteratur fremgår det, at mangel på korrelationer mellem kliniske symptomer og mikro-patologiske fænomener er fremtrædende. At det ikke altid lykkes at få afhængighedsforholdet frem, kan skyldes en forkert sammenstilling af sygdomsfænomenerne. Vi kender som nævnt ikke den vej, der skal følges for at udvide vort kendskab til patogenesen.

Nedenfor nævnes eksempler på arbejder, der behandler patogenetiske overvejelser, hvor der indgår mikro-patologiske fænomener dels i ledvæske og dels i synovialvæv.

Bauer & al. beskæftiger sig kort med pato-fysiologiske forandringer i et arbejde fra 1940 og mener, at forandringer i ledhulen skyldes ændret funktion på to områder, dels forandret permeabilitet af synovialvævet og dels forstyrrelse i den intraartikulære metabolisme.

Manglende korrelation mellem kliniske symptomer og »intrinsic viscosity« for hyaluronsyre er påvist af *Bollet* 1956. Forf. sammenlignede med sygdomsvarighed, radiologiske knogleforandringer og bruskdestruktion og fandt ingen korrelation til polymerisationsgraden for ledvæskens hyaluronsyre. *Castor & al.* 1966 sammenligner antal hvide blodlegemer i ledvæsken med »intrinsic viscosity«. Der fandtes ingen sikker relation mellem de to sæt variable ved artrose og traumatisk artrit. Blandt en gruppe på 30 med inflammatorisk effusion og middelcelletal på 14230 pr. cmm var korrelationskoefficienten = $\div 0,20$, der ikke antages at være signifikant. Ud fra et RA-materiale på 119 patienter finder *Egelius & al.* 1956, at der ikke er signifikant korrelation mellem sygdomsaktivitet og forandringer i

ledvæskens hyaluronsyre. De klinisk normale led havde normalt polymeriseret hyaluronsyre. Dette tager *Egelius & al.* til indtægt for, at hyaluronsyreforandringerne i de afficerede led næppe skyldes en generel forstyrrelse i hyaluronsyrestofskiftet.

Modsat tidligere forff., som især beskæftiger sig med totaltal for hvide blodlegemer, retter *Vojtišek* 1964 sin opmærksomhed mod morfologien for disse celler i ledvæskens. Han finder, at det morfologiske billede er afhængigt af inflammationens grad, fase, terapi, sygdomsvarighed samt måske patientens alder. Ved RA i mest aktive fase er en frekvens på 80–90 % polymorfnukleære leukocytter det almindelige. Når inflammationen klinger af, ændres billedet. Det dominerende er, at der højest er svage tegn til en afhængighed mellem kliniske data og patologiske forandringer i ledvæskens ved RA.

En manglende korrelation mellem mikro–patologiske fænomener og kliniske symptomer ved RA er resultatet af en undersøgelse af biopsier fra synovialvæv foretaget af *Mikkelsen & al.* 1958 b. Det var ikke muligt at finde korrelation mellem morfologien og varigheden, progressionsstadiet eller aktiviteten af den rheumatoide proces. Der var desuden ofte dårlig overensstemmelse mellem ledvæskeforandringerne og de histologiske forandringer i membranen.

Norton & Ziff 1966 forsøger på baggrund af morfologiske forandringer påvist med elektronmikroskopi at behandle patogenetiske teorier. I det store og hele fandtes ingen korrelation mellem de kliniske aspekter og de morfologiske forandringer, påvist ved elektronmikroskopi i de overfladiske og i de dybere lag i synovialmembranen.

Cruickshank 1952 undersøger for korrelation mellem histo–patologiske forandringer og sygdomsvarighed, klinisk aktivitet i det afficerede led, samt terapi. Der var for få tilfælde til statistisk bedømmelse; der var dog tendens til kraftigere synovialaffektion i de klinisk mest aktive led. En nøjere udspecificering af de patologiske forandringer og korrelation til klinikken omtales ikke. Forf. har således heller ikke kunnet finde overbevisende afhængighed mellem mikro–patologiske fænomener i synovialvævet og kliniske symptomer ved RA.

Patologi og klinik

Den *patologiske opfattelse af kronisk artrit* er i tidens løb anskuet på forskellig måde. Heraf kan nævnes fra *Allison & Coonse* 1929:

1. »Proliferative arthritis«
2. »Atrophic arthritis«
3. »Type I arthritis (Ely)«
4. »Multiple infectious arthritis«
5. »Chronic villous arthritis«

6. »Arthritis deformans«

7. »Rheumatoid arthritis«.

Allison & Coonse mener, at den bedste betegnelse er »proliferative arthritis«, idet forff. angiver, at synovialproliferation er det mest karakteristiske. *Allison & Coonse* antager, at synovektomi på et knæled kan give bedring i *almentilstanden*. Dette kan tages til indtægt for en hypotese om, at der i det lokale inflammerede synovialvæv dannes stoffer, der påvirker resten af organismen. Lignende hypoteser er fremsat af *McCarty & Gatter* 1966, som mener, at forskellige »acute-phase reactants« som feber, forhøjet SR m. m. kan skyldes den lokaliserede inflammation. *McCarty & Gatter* anser den rheumatoide ledinflammation for at være en strengt lokaliseret proces. *Moberg & al.* 1966 beskæftiger sig med kirurgisk terapi af patienter med RA. *Moberg & al.* pointerer, at i de tidlige stadier er der altid makroskopiske patologisk-anatomiske forandringer i synovialvævet; forff. omtaler, at fjernelse af sygt væv i denne gunstige fase kan betyde symptomfrihed i flere år.

Objektive metoder og benyttelse af *statistiske hjælpemidler* i udforskningen af RA har først været benyttet i større arbejder fra begyndelsen af det 20. århundrede. Et vigtigt skridt i kendskabet til arthritis blev gjort med et arbejde af *Nichols & Richardson* i 1909, hvor der på patologisk-anatomisk grundlag skelnes mellem proliferativ og degenerativ artrit. *Nichols & Richardson* omtaler, at disse to typer ikke korresponderer med to afgrænsede sygdomme, men at hver type repræsenterer vævsreaktion på forskellige årsager.

Pemberton offentliggjorde i 1920 et arbejde, der omfattede 400 soldater fra 1. verdenskrig og benyttede røntgen- og laboratorieundersøgelser, især blodkemi. *Pemberton's* patientgruppe synes at være inhomogen, og forf. angiver ikke diagnostiske kriterier til at afgrænse den type af artrit, der behandles. *Pemberton* mener, at der var tale om infektionsfoci hos 72 %.

En anden stor undersøgelse af patienter med RA, hvor der benyttes statistisk bearbejdelse, stammer fra 1950, hvor *Lewis-Faining* har samlet 532 patienter med RA for at udforske ætiologiske faktorer. Alle konklusioner i studiet blev ledsaget af data til beregning af statistisk signifikans.

Et interessant forsøg på subklassifikation af »rheumatoid arthritis« er gjort af *Smith* i 1932; forf. beskriver hyppigheden af *kliniske og laboratoriemæssige* fund for hver af undertyperne. *Smith* mener dog, at disse typer blot repræsenterede forskellige manifestationer i samme sygdom.

En langtidsundersøgelse startet i begyndelsen af 1930'erne af 293 patienter med RA blev offentliggjort i 1957 af *Short & al.* i en monografi. Der lægges i dette arbejde stor vægt på statistisk bearbejdelse, tabellarisk opstilling af materialet og objektivitet, idet der især benyttes en *klinisk* beskrivelse.

En inddeling på grundlag af den patologiske synovialmembran i typer efter det morfologiske billede og en korrelation af disse fund med kliniske og laboratorie-

mæssige forandringer kan tænkes at give et grundlag for en underinddeling af sygdomsgruppen RA. Forsøg i den retning er gjort af *Kodama* i 1960. *Kodama* inddeler i syv grupper, men fremkommer i øvrigt ikke med yderligere patogene-tiske overvejelser.

Eksperimentel RA

Trods flere forskelligartede forsøg på at fremkalde artrit mener *Gardner* 1960, at der i intet tilfælde er fremkaldt andet end en overfladisk lighed med human RA.

Kunstig fremkaldelse af artrit er forsøgt ad forskellig vej. Indgift af *Apresolin* (1-hydrazinophthalazine) kan fremkalde tilstande, der ganske kan ligne akut præget RA eller LED, men den nøjagtige relation til disse lidelser er ukendt (*Morrow & al.* 1953).

Ved flere gange over to måneder at injicere beta-hæmolytiske streptokokker i kaniner lykkedes det *Norlin* 1960 at fremkalde en lidelse med et histologisk billede i synovialis, der lignede det, der findes ved RA. Mikroskopisk var den dominerende læsion en proliferativ synovit med lymfoide celler, fibroblaster, histiocyter, plasmaceller og i nogle tilfælde leukocyter.

Et patogenetisk eksperiment, der har givet synovit af en RA-lignende karakter, er udført af *Rawson & Torralba* 1967; forff. benytter gentagne intraartikulære injektioner af immunsystemer i normale kaninled. For at det RA-lignende billede kan fremkaldes, synes det at være nødvendigt med tilstedeværelse af *polymorfnukleære leukocyter*. Læsionen skønnes derfor at formidles via disse celler og ikke som en direkte påvirkning af synovialcellerne. Ved injektion i hyperimmune dyr fremkaldes også en vaskulit.

Glynn 1963 har fremkaldt artrit hos kaniner ved at injicere en suspension af fibrin i knæledene. Dyrene var i forvejen immuniserede med fibrin. De histologiske forandringer, der fandtes ved den eksperimentelle artrit, mindede om forandringerne ved RA. Der var »lymphoid follicles«. *Glynn* mener, at når forandring af denne art i lymfeknuder tyder på tilstedeværelse af antigen, må de samme forandringer i synovialvævet ved RA tolkes som udtryk for immunologisk reaktion.

Artriter er ikke ukendte hos dyr. Denne sygdom angriber ret hyppigt svin og koster hvert år samfundet store summer (*Larsen* 1961). Hos får har man isoleret et agens af psittacosis-lymphogranuloma venereum-trachoma gruppen fra dyrenes led. Eksperimentelt er det lykkedes *Norton & Storz* 1967 med agens fra den nævnte gruppe at fremkalde en artrit hos får efter inokkulering intramuskulært. Den polyartrit, der fremkaldtes, angreb overvejende de store vægtbærende led. I begyndelsen var der mere akut prægede og senere mere kronisk prægede faser ved den histologiske undersøgelse af synovialvævet.

Man har endnu ikke været i stand til at fremkalde en eksperimentel induceret artrit, der har et forløb som human RA. *Selye* 1951 har fremhævet, at intok-

sikationer, infektioner og allergier kan give en tilstand, der af og til udvikler sig til virkelig polyarthrit. Et RA-lignende sygdomsbillede kan f. eks. ses ved rubeola, som omtalt af *Kantor & Tanner* 1962.

Den lokale og den diffuse patologiske aktivitet ved RA

Til at bedømme aktiviteten ved RA mener *Voit & Gamp* 1962, at det er rimeligt med »Qualitätsdiagnostik«, hvor der både lægges vægt på den lokale betændelse og det universelle betændelsespreg ved RA.

Den *lokale ledinflammation* kan anses for at være meget karakteristisk og står som et udtryk for artriten. *Bywaters* 1964, som i mere end et kvart århundrede har beskæftiget sig med sygdommen RA, betragter artriten ved RA som »essentially a localized disease«, og han lægger vægt på, at patienter med RA gennem mange år kan have afficerede og ikke-afficerede led samtidigt. *Bywaters* mener, at sygdommens natur vil ligge mere klar, når man kan udtale sig om, hvorfor ét metakarpofalangealled (MCP) afficeres, medens et andet går fri. Den *diffuse påvirkning* af hele organismen er dog bevist i flere afhandlinger. Man har således set svære patologiske forandringer i så godt som alle organer, idet bindevævet må anses for at være det »grundmedium«, hvori sygdomsprocesserne først og fremmest udspilles.

Lungemanifestationerne ved RA er røntgenologisk uspecifikke, og anden årsag må udelukkes hos patienter med RA. *Petty & Wilkins* 1966 opsummerer fem manifestationsformer i den rheumatoide lunge:

1. Chronic Fibrosing Pneumonitis
2. Diffuse Interstitial Fibrosis
3. Discrete Nodules with or without cavitation
4. Rheumatoid Pneumoconiosis (Caplan's Syndrome)
5. Pleurisy with Effusion.

Forandringer i myokardiet ved RA er af en anden karakter end ved febris rheumatica. *Aschoff* 1939 pointerer, at »noduli rheumatici«, som de forekommer i hjertet ved febris rheumatica, er specifikke for denne lidelse. Denne kendsgerning er med til at danne grundlag for at holde de to lidelser helt adskilt fra hinanden under patogenetiske overvejelser. *Cruickshank* 1954 undersøgte for vaskulære forandringer i hjertet blandt et sektionsmateriale på 72 patienter med RA. Der blev fundet mere eller mindre friske tegn til arteritis blandt 18. Hos 11 af disse kunne arteriten kun forklares som et led i den rheumatoide proces. Forandringer fandtes i arterioler og små arterier, og der var ingen gennemgribende nekrose som ved polyarteritis nodosa. Der er ingen forklaring på patogenesen for arteriten, men *Cruickshank* mener, at den store frekvens af kardial arterit ved RA kan bidrage til at forklare hjertepatologien ved denne sygdom.

Bradfield & Hejtmancik 1950 mener, at den gode tolerance af hjertelidelse hos patienter med RA i høj grad skyldes den begrænsede aktivitet p. g. a. ledforandringerne.

Påvirkning af *centralnervesystemet* anses ikke for at være sjælden. *Lakatos & al.* 1965 fandt patologisk EEG-mønster hos 51 % af 31 patienter med LED og blandt 48 % af 62 patienter med RA.

Sever 1965 mener, at ekstraartikulære manifestationer af RA er så hyppige, at man måske burde benytte betegnelsen »rheumatoid disease« i stedet for RA, sådan som det også er foreslået af *Sinclair & Cruickshank* 1956. Mekanismen for den diffuse vævspåvirkning kan tænkes at være udløst af proliferativ eller nekrotiserende arteritis, der kan give hypoxi; men også dysproteinæmi kan tænkes at spille en rolle.

De nævnte eksempler viser, at der ved RA finder en patologisk omsætning sted, både lokalt i leddene og universelt. Derfor er det rimeligt i en klinisk-patogenetisk undersøgelse både at medtage resultater fra undersøgelser af de patologiske forandringer i leddene og i væv diffust i organismen.

Et interessant klinisk træk til anskueliggørelse af den diffuse sygdomsproces ved RA er fænomenet kerato-conjunctivitis sicca. *Thompson & Eadie* 1956 fandt, at 14,3 % af 210 patienter med RA havde denne øjenkomplikation.

For den kliniker, som ser mange patienter med RA, vil de såkaldte atypiske træk efterhånden blive typiske (*Weiss & Keller* 1967). Om få år vil de sjældnere manifestationer sikkert være bedre kendt.

Kortikosteroider ved RA

Kortikosteroider hæmmer den diffuse inflammationsproces i bindevævet ved RA og beslægtede sygdomme. Gennem en virkning på den cellulære oprindelse af histamin angives det, at cortison hæmmer karpermeabiliteten og ekssudationen ved inflammationsprocessen (*Chappell & al.* 1952). Kortikosteroidterapi (KS-terapi) hæmmer også den fagocytotiske aktivitet for leukocytter og cellerne i det retikulo-endoteliale system (RES) (*Baker & Abrams* 1955). Man har dog ikke fuld klarhed over virkningsmekanismen af kortikosteroider, men det er sikkert, at kortikosteroider spiller en væsentlig rolle i sygdomsprocesserne ved RA. Her kan nævnes *Seley's* teorier fra 1951 om stress og RA. Det har derfor interesse at se på de forandringer, kortikosteroider indgivet udefra kan fremkalde i det patologiske billede ved RA.

I eget arbejde er foretaget en vurdering af kortikosteroidernes påvirkning af den diffuse inflammationsproces (bedømt ved AGKT-resultater) ved RA (side 195), idet der er foretaget en sammenligning med det samme problem ved LED for at se, om der i denne henseende er forskel på de to lidelser.

Desuden er undersøgt for de ændringer, der kan fremkaldes med kortikosteroider

ved lokal påvirkning. Man har i nærværende arbejde begrænset sig til at se på virkningen af KS-terapi i den del af ledvæskematerialet, der er undersøgt for forskellige fraktioner af hexosaminholdige substanser (side 133).

I tabel 2 findes en oversigt over den inddeling, der er benyttet for KS-terapien.

Kortikosteroidterapiens indflydelse på patologiske forandringer i synovialvævet

Cruickshank 1952 advarer stærkt imod at antage, at antirheumatoide medikamenter, herunder KS-terapi, kan anses for ansvarlige for forandringer i synovialvævet. Dette er på baggrund af, at de observerede histo-patologiske forandringer forekommer under det »naturlige« forløb af sygdommen.

Den eneste del af eget materiale, hvor KS-terapi ikke er taget med i betragtning ved tolkning af resultaterne, er tilfældene med synovialvævsundersøgelser. KS-terapi er dog kun givet i 17 af de 108 tilfælde, og ved optælling for fire fænomener i synovialvæv har KS-terapi ikke haft virkning på de opnåede resultater. Fordelingen af biopsimaterialets patienter, som har været under terapi, ses i tabel 3.

Kortikosteroidterapiens indflydelse på patologiske forandringer i ledvæsken

Til undersøgelse af KS-terapiens virkning på ledvæskeforandringer er i eget arbejde benyttet Depo-Medrol (metyl-prednisolon acetat) givet som indsprøjtning i forbindelse med knæledsaspiration. Som anført af *Baum & Ziff* 1967 er det dog også muligt at indføre kortikosteroider til ledhulen perkutant uden at perforere huden og subkutis.

Det kan være vejledende for, hvor stor betydning en KS-terapi har for eventuel normalisering af fænomenerne i ledvæsken at vide, hvor længe kortikosteroidet kan påvises i ledvæsken. *Murdoch & Will* 1962 kunne ved kromatografisk teknik påvise metyl-prednisolon 21 dage efter intraartikulær injektion af stoffet i knæled hos patienter med RA.

De fleste forff. er enige om, at der kan påvises en normalisering af de patologiske forandringer i ledvæske gennem behandling med kortikosteroider. *Platt & al.* 1957 fandt, at den elektroforetiske fordeling af proteinerne i ledvæske ved RA normaliseredes efter intraartikulær KS-terapi. Med samme behandling eller peroral KS-terapi finder flere forff. forøgelse i »intrinsic viscosity«, når inflammationen går i ro (*Sundblad* 1953 og *Sundblad & al.* 1954). *Currie & McNicol* 1962 benytter forskellige typer kortikosteroider til lokal injektion og finder oplagt stigning i viskositeten og fald i celleholdigheden ved RA. Med store doser metyl-prednisolon, givet intraartikulært, finder *Gillhespy* 1962, at patienterne angiver,

at bedringen holder sig op til otte uger efter injektionen. For i eget arbejde at sikre sig imod, at en lokal KS-terapi har påvirket de ledvæskefænomener, der undersøges, er benyttet en karenstid på fire måneder, der skal være fri for intraartikulær KS-terapi. Derved har man ment at sikre sig, at undersøgelsesresultater, der angives at stamme fra kortikosteroidfrie perioder, virkelig var kortikosteroidfrie. De resultater, der er opnået for hexosaminholdige substanser (se side 133) viser, at fire måneder er tilstrækkeligt for, at hexosaminholdige substanser kan anses for at være uden påvirkning af KS-terapi.

Der findes kun enkelte arbejder, der belyser KS-terapiens varighed gennem *objektive* undersøgelsesmetoder, medens de fleste bedømmer varigheden af kortikosteroidernes aktivitet gennem kliniske begreber. Således benytter *Holden & Kendall* 1961 varigheden af smertelindring, som forff. for Depo-Medrol finder til 13,2 dage ved lokal intraartikulær deponering. Middelvarigheden for smertelindring er også benyttet som udtryk for varigheden af kortikosteroiders lokale effekt af *Bilka & Gault* 1959.

Det har vist sig, at kommercielle mikrokrySTALLINSKE adrenokortikosteroider i sig selv kan inducere en steril inflammatorisk reaktion hos mennesker og hunde. Dette er undersøgt af *McCarty & Hogan* 1964, som finder mikrokrySTALLERNE i leukocyterne, der i nogle tilfælde kunne påvises i stærkt forøget mængde. Det inflammatoriske svar på injektion af kortikosteroider kan anses for at være ansvarligt for noget af det lokale ubehag de første dage efter kortikosteroidinjektion.

Kriterier til afgrænsning af RA

Oplæg til kriterierne

En vægtig årsag til vanskeligheden ved afgrænsning af RA er den kendsgerning, at få eller måske ingen af de patologiske forandringer, der kan påvises, kan siges at være absolut specifikke. Man kan da også se forskellig tolkning af ensartede mønstre ved kronisk, inflammatorisk deformerende artrit. F. eks. betragtes ankyloserende spondylit af de fleste europæiske reumatologer ikke som en manifestation af RA. I USA er man derimod tilbøjelig til at betragte det som to sider af samme sygdom. Der er fundamental patologisk-anatomisk ensartethed mellem de to sygdomsgrupper.

I eget arbejde er de modificerede diagnostiske ARA-kriterier benyttet til at indsamle et så ensartet RA-materiale som muligt. Desuden har disse kriterier dannet grundlag for de kliniske forandringer, der er benyttet til korrelation. Stadi- og klasseinddeling er ikke benyttet. Man er gået ud fra, at de ret detaljerede oplysninger, der kræves for at »dække« ARA-kriterierne (»Kriteriesymptomerne«), vil give det nøjagtigste grundlag til korrelation med mikro-patologiske forandringer.

Her i landet har det – i det mindste indtil for nylig – ikke været kutyme at præcisere, hvilke diagnostiske kriterier man støttede sig til, når diagnosen RA blev stillet. *Cobb* 1960 omtaler, at det er hyppigt, at læger stiller diagnosen »definite r.a.«, selv om der ikke er tilstrækkeligt med kriterier til denne diagnose. *Cobb* pointerer, at der stadig er uenighed om, hvad der skal til for at fastsætte diagnosen RA. *Cobb* fortsætter noget resignerende »... part of it lies in an inability to establish a simple set of criteria which are absolutely watertight. Much of the disappointment with regard to the criteria stems from a lack of knowledge of the great difficulties that have been found in other fields«. Det er jo ikke alene reumatologien, der har vanskeligheder, når det drejer sig om at stille diagnoser. Også inden for andre områder af klinikken i almindelighed finder man vanskeligheder ved afgrænsning af sygdomsenheder.

Nogle forff. ønsker at bringe *så meget som muligt ind under begrebet RA*, ud fra den antagelse, at der er tale om kliniske og patologiske varianter inden for én sygdom. Andre ønsker at *begrænse sig til det mest karakteristiske sygdomsbillede*, når patienter skal optages i sygdomsgruppen RA. Det er derfor ganske utilladeligt at arbejde med en patientgruppe under diagnosen RA uden nøje at *præcisere, hvordan gruppen er afgrænset*. En sådan afgrænsning kan måske om nogle år tænkes at have lidt af tilfældighedens præg, hvis man til den tid har mere kendskab til ætiologi og patogenese. Uden en præciseret afgrænsning af sit patientmateriale vil andre forff. dog ikke være i stand til at sammenligne resultaterne fra undersøgelsen med deres egne resultater.

Andre kriterier end ARA-kriterierne

Foruden ARA-kriterierne (se side 35) har der i forskellige arbejder om RA været benyttet andre kriterier til diagnosticering af sygdommen.

I et arbejde fra 1943 udvalgte *Sclater* RA-patienter ved hjælp af fem diagnostiske kriterier:

1. The presence of persistent swelling of the periarticular tissues in the region of more than one joint
2. The involvement, either primarily or subsequently of the wrist, metacarpal-phalangeal joints, or interphalangeal joints
3. The presence of muscular wasting
4. Radiological evidence, where available, compatible with a diagnosis of rheumatoid arthritis
5. The absence of evidence that the arthritis was specific (e. g. tuberculous, gonococcal) in origin.

Materialet kom til at bestå af 388 patienter med RA og gav som resultat bl. a., at den hyppigste begyndelsesalder var 35–54 år, og at deformeringsgraden

var nært korreleret med sygdomsvarigheden. I arbejdet omtaltes slet ikke undersøgelse af ledvæske og synovialvæv.

Der er i disse kriterier især lagt vægt på, at sygdommen er polyartikulær, og at inflammationen i synovialvævet er langvarig. Desuden præciseres, at affektion af proksimale interfalangealled (PIP) og metakarpofalangealled (MCP) er af afgørende betydning. Håndledsaffektion omtales særskilt, hvilket ikke sker i ARA-kriterierne. Håndledsaffektion har i eget arbejde været hyppig (se tabel 6).

Pitkeathly & al. 1964 definerer fire major og tre minor diagnosekriterier.

Majorkriterierne:

1. Swelling consisted of synovial thickening or fluid, but not bony overgrowth alone, having been present continuously in one joint for a period of at least three months
2. Radiological changes suggestive of rheumatoid arthritis, periarticular osteoporosis being an essential feature
3. Histological changes in the synovium classified as »definite rheumatoid arthritis« or »suspicious of rheumatoid arthritis«
4. The presence of a positive sheep-cell agglutination test or typical subcutaneous nodules.

Minorkriterierne:

1. Morning stiffness for a substantial period of time
2. Tendon sheath effusions
3. Symmetrical joint swelling due to synovial thickening or fluid.

Til »definite r.a.« kræves mindst tre major- og to minorkriterier. *Pitkeathly & al.* behandler et materiale på 45 patienter, som begyndte med monarthritis og fandt »a moderately good relationship between biopsy findings suggestive of r.a. and the eventual clinical outcome«. Måske er det fordi *Pitkeathly & al.*'s patienter er begyndt monartikulære, at der er lagt så lidt vægt på det symmetriske. I øvrigt repræsenterer majorkriterierne forandringer, der på en rimelig måde giver udtryk for en inflammatorisk ledlidelse med rheumatoidt islæt.

Nedenfor skal nævnes et par eksempler, hvor man har fornemmelse af, at de benyttede kriterier giver usikkerhed. Usikkerheden skønnes betydeligt større end med ARA-kriterierne.

Til diagnosen *typisk RA* forlanger *Dixon* 1960 som minimum affektion af begge håndled, 2. og 3. MCP på begge hænder og de laterale metatarsofalangeale led på begge fødder. Foruden betegnelsen *typisk RA* benytter *Dixon* *atypisk RA*, hvor der er tale om affektion af store led og asymmetrisk lokalisation.

Til afgrænsning af *RA* kræver *Fingerman & Andrus* 1942, at sygdommen skal have været i flere måneder, og at mindst to led skal være afficerede i en sådan grad, at der er tale om deformitet af leddene. Endelig pointerer *Fingerman*

& Andrus, at der ikke må være tale om suppuration. *Fingerman & Andrus* gør ikke rede for, hvad de forstår ved deformitet, og kriterierne kan næppe anses for at være særlig velegnede til en specifik sygdomsafgrænsning. Der nævnes intet om symmetrisk ledaffektion. *Fingerman & Andrus* anfører, at der var vanskelighed med at differentiere mellem artrose og RA.

ARA-kriterierne

I et mindre oversigtsarbejde fra 1957 gør *Ropes & al.* rede for udvælgelsen af de diagnostiske ARA-kriterier. ARA-komiteen undgår symptomer, der tyder på diffus påvirkning (træthed, vægttab, feber, lymfeknudsvelst, anæmi, leukocytose eller leukopeni). Foruden komitémedlemmernes kliniske erfaring blev benyttet data indsamlet fra læger med speciel interesse for rheumatiske sygdomme, hvorved der indgik rapporter fra 19 forskellige byer. Til vurdering af den diagnostiske værdi af nogle af ARA-kriterierne blev søgt beregnet en »specificity«. Der blev givet *lav karakter* til de subjektive angivelser af ledbesvær og også for dårlig mucinpræcipitat i ledvæsken. *Middel karakter* til symmetrisk ledsvulst og røntgenforandringer typiske for RA. *Høj karakter* for noduli rheumatici og positiv »sheep cell agglutination« – særlig høj karakter for histologiske forandringer, der passer med RA.

Med *Ropes, Marian W.* som chairman vedtog »a Committee of American Rheumatism Association« i 1958 nedennævnte diagnostiske kriterier.

Komiteen omtaler kriterier for: »Classical rheumatoid arthritis«, »definite rheumatoid arthritis«, »probable rheumatoid arthritis«, »possible rheumatoid arthritis«. Desuden omtales 20 eksklusionskriterier, og der afsluttes med en plan for fremtiden. Det er meningen, at komiteen jævnligt skal træde sammen for at revidere kriterierne, så de er i overensstemmelse med gældende synspunkter.

I 1961 afholdtes et *symposium i Mendel Institutet i Rom* (*Acheson* 1965). Det pointeres her, at epidemiologen, som ønsker at afgrænse en RA-gruppe med aktiv sygdom, først må udelukke en række sygdomme, der klinisk kan forveksles med RA. ARA-kriterierne 9, 10 og 11 omtales ikke til denne epidemiologiske bedømmelse. Symposiet ønskede at give de øvrige kriterier en slags karakter og lagde ekstra vægt på ledsvulst.

ARA-komiteen har kommenteret det komplicerede problem om positiv LE-celle-test ved RA. Høj koncentration af LE-celler hos patienter med et typisk klinisk billede af RA giver selv uden karakteristiske forandringer såsom hudlidelse et kraftigt suspicio for LED.

Komiteen omtaler i 1958, at forøget koncentration af urinsyre i blodet ikke nødvendigvis udelukker diagnosen RA. Det er da også kendt, at flere årsager, som fedme og specielt sult, kan give anledning til forhøjet serum-urinsyre (*Drenick* 1965).

Classical Rheumatoid Arthritis

Denne diagnose kræver positivitet for syv af kriterierne. For kriterierne 1–5 kræves, at de subjektive eller objektive symptomer skal have været tilstede i mindst seks uger.

1. Morning stiffness
2. Pain on motion or tenderness in at least one joint (observed by a physician)
3. Swelling (soft tissue thickening or fluid – not bony overgrowth alone) in at least one joint (observed by a physician)
4. Swelling (observed by a physician) of at least one other joint (any interval free of joint symptoms between the two joint involvements may not be more than 3 months)
5. Symmetrical joint swelling (observed by a physician) with simultaneous involvement of the same joint on both sides of the body (bilateral involvement of mid-phalangeal, metacarpophalangeal, or metatarsophalangeal joints is acceptable without absolute symmetry). Terminal phalangeal joint involvement will not satisfy this criterion
6. Subcutaneous nodules (observed by a physician) over bony prominences, on extensor surfaces, or in juxta-articular regions
7. X-ray changes typical of rheumatoid arthritis (which must include at least bony decalcification localized to or greatest around the involved joints and not just degenerative changes) – degenerative changes do not exclude patients from any group classified as rheumatoid arthritis
8. Positive agglutination test – demonstrating of the »rheumatoid factor« by any method that, in two laboratories, has been positive in not more than 5 per cent of normal controls; or positive streptococcal agglutination test
9. Poor mucin precipitate from synovial fluid (with shreds and cloudy solution)
10. Characteristic histological changes in synovial membrane with three or more of the following: marked villous hypertrophy; proliferation of superficial synovial cells often with palisading; marked infiltration of chronic inflammatory cells (lymphocytes or plasma cells predominating) with tendency to form »lymphoid nodules«; deposition of compact fibrin, either on surface or interstitially; foci of cell necrosis
11. Characteristic histological changes in nodules showing granulomatous foci with central zones of cell necrosis, surrounded by proliferated fixed cells, and peripheral fibrosis and chronic inflammatory cell infiltration, predominantly perivascular.

Ledvæskeundersøgelse og histologisk undersøgelse af synovialvæv og væv fra noduli rheumatici er i reglen ikke rutineundersøgelser i klinikken. Derfor vil det

være de første otte ARA-kriterier, der oftest danner grundlag for »kriteriedignosen« ved RA (Hartmann 1965).

Diskussion

ARA-kriterierne må anses for at udgøre det bedste forsøg på en definition af RA med denne lidelses forskellige afskygninger.

Værdien af kriterierne ligger måske mere i muligheden for en større ensartethed ved udvælgelse af patienter til særlige undersøgelsesprogrammer end i betydning for den daglige klinik. Under ofte meget lange observationsperioder lærer man i reglen den enkelte patient at kende så godt, at helhedsindtrykket kan give den mest sandsynlige diagnose.

Efter den standard, som kriterierne udgør, har en patient klassisk RA, når der er morgenstivhed og to svulne led med symmetrisk lokalisation af mindst seks ugers varighed, og hvis der desuden er tilstedeværelse af yderligere to af kriterierne 6–11. Det kræves endvidere, at man må kunne udelukke andre typer af polyarthritis efter de af ARA angivne udelukkelseskriterier.

Alle 11 kriterier har fået samme værdi, og blot der er sikkerhed for syv af de 11 kriterier, kan patienten medtages i gruppen klassisk RA. Efter dette får en positiv serologisk test til påvisning af RF samme værdi som det betydningsfulde, men dog subjektive og mindre specifikke symptom, morgenstivhed. Subjektive symptomer som morgenstivhed og smerte ved bevægelse regnes af Castor & al. 1965 for at være af ringere diagnostisk betydning end objektive forandringer.

Symmetrisk affektion af alle led med undtagelse af distale interfalangeale fingerled (DIP) har samme værdi, selv om symmetrisk svulst af metakarpofalangeale fingerled (MCP), proximale interfalangeale fingerled (PIP) og håndled taler mere for RA end lignende forandringer andre steder (jvf. tabel 6). Arthralgier afhænger af patienternes udsagn alene, hvorfor det forekommer mere betryggende at kunne benytte sig af de kriterier, der hviler på en objektiv bedømmelse.

Som ovenfor nævnt krævedes det, at symptomerne i kriterierne 1–5 ved klassisk sygdom skulle vedvare *kontinuerligt i mindst seks uger*. Denne periode er også obligatorisk for »definite« RA. Langt de fleste polyartikulære, inflammatoriske lidelser af flygtig karakter må, efter ARA-komiteens opfattelse, anses for at være afløbet efter seks uger. Der ville dog næppe ske noget ved at sætte denne tidsperiode lidt op.

Det har været et spørgsmål, hvorvidt kriterierne til klassifikation af de forskellige grupper alle skulle være til stede *samtidigt*. Komiteen mente i 1958, at manifestationerne i almindelighed er til stede på samme tid, men det betragtes ikke som nødvendigt for at placere en patient i en bestemt gruppe.

RA-kriterier i eget arbejde

En let modifikation af de originale ARA-kriterier har passeret bedst til *de betingelser, der er lagt vægt på i eget arbejde*.^{*} Specielt er ledvæske og synovialvæv, der repræsenterer henholdsvis kriterium 9 og 10, undersøgt særlig detaljeret.

Kriterierne 1–5 (objektive ledforandringer)

I eget materiale har jeg helt udeladt subjektive symptomer (herunder arthralgier), d. v. s., de to første ARA-kriterier er ikke søgt registreret. Derimod er foretaget en *udvidelse af de objektive ledkriterier*. I stedet for ARA-kriterierne 1–5 er benyttet en udvidet registrering af objektive ledforandringer, idet de forskellige ledlokalisationer er udspecificeret: PIP, MCP, håndled, albueled, forfædder, ankelled og knæled.

Til diagnosen RA kræves affektion af enten PIP, MCP, håndled eller forfædder (symmetri ingen betingelse, men så godt som altid til stede). Desuden skal den objektive ledaffektion ved RA have været i mindst to måneder. Patienter, som ved sygdommens begyndelse havde en levealder på ≤ 14 år og som uanset lokalisation havde langvarig inflammatorisk ledlidelse, rubriceres også under RA.

I eget arbejde forstås ved »håndled« både leddene i håndrod og selve håndleddet. Ved »forfædder« forstås leddene i hele forfoden helt op til – men ikke med – fodroden, der skønnes sjældent at være afficeret. *Skulderleddene* er ikke medtaget i bedømmelsen, idet man ikke anser det muligt objektivt at bedømme dette led sikkert p. g. a. det kraftige muskeldække. Dog indgår skulderleddene i eget arbejde i en pointbedømmelse af ledaffektion under behandling af AGKT (side 225). Dette gælder RA-materialets første 129 patienter, hvor det har været ønsket at få indtryk af den diffuse rheumatoide påvirkning. Som det fremgår af et arbejde af *Laine & al.* 1954, er »skulderledsaffektion« ved RA et ret kompliceret fænomen, hvor der kan være inddraget andre anatomiske strukturer end det skapulohumerale led. *Laine & al.* fandt smerte i skulderen hos 57 % af 277 patienter med RA.

Kriterium 6 (noduli rheumatici)

Bortset fra tre tilfælde (af 42) har noduli rheumatici (beskrives side 50) altid været lokaliseret på albuens strækkeside over olecranon.

Kriterium 7 (røntgenforandringer)

Positivt kriterium 7 betyder sikre røntgenologiske forandringer forenelige med RA (halisterese lokaliseret til de lednære områder og/eller usur i knogleender).

Manglende og usikre forandringer betegnes som *negativitet for kriterium 7*. Det er ingen betingelse, at de røntgenologiske forandringer forekommer i hænderne for at opfylde kriterium 7; men i langt de fleste tilfælde er hænderne undersøgt, og karaktergivningen er sket på grundlag af forandringer i hænderne. Hvis hænderne ikke er undersøgt, kan negative forandringer i andre led dog ikke udelukke kriterium 7. Røntgenforandringerne behøver ikke være symmetriske. Kriteriet registreres først som negativt, når der efter ét års sygdom ikke er røntgenologiske forandringer af karakteristisk type. Derfor er oprettet en gruppe »negativ før ét år«. Senere har det dog vist sig, at denne gruppe kan vurderes sammen med den gruppe, der er negativ efter ét års sygdom. De røntgenologiske forandringer ved RA kan uddifferentieres nøjere, som det er gjort af *Martel & al.* 1965. Det er muligt, at man gennem en nøjere patologisk-anatomisk vurdering af de røntgenologiske fund kan få mere specificitet i den røntgenologiske diagnostik. Tilhæftningen af membrana synovialis er den lokalisation, hvor destruktive marginale knogleforandringer forekommer (*Nørgaard* 1963).

Kriterium 8 (sero-positivitet)

Til at sikre sig »sero-positivitet« d. v. s. tilstedeværelse af *rheumatoid faktor i serum* er krævet enten mindst to positive resultater inden for én af de benyttede seroreaktioner RAT, Rose-Waaler og SAT eller én positiv reaktion inden for to forskellige af reaktionerne. Resultatet af denne bedømmelse kaldes »*samlet sero-positivitet*«.

Kriterium 9 (ledvæskeforandringer)

Kriterium 9 i ARA-kriterierne bygger på udseendet af eddikesyrefældet mucin. Denne vurdering skønnes af forfatteren vanskelig og kan næppe give så god en afgrænsning som et absolut tal for polymorfnukleære leukocytter (PMN). Også i andres hænder har *Ropes & Bauer's* eddikesyremetode til mucinbestemmelse vist sig utilstrækkelig. *Murdoch & Will* 1959 fandt efter dette princip endog, at der var et fald i »mucinindholdet« efter lokal kortikosteroid-terapi (KS-terapi). I eget arbejde har man valgt tallet 3000 PMN pr. cmm til at skelne mellem negativt (9÷) og positivt (9+) kriterium 9. Grupperne artrose og traumatisk artrit er herved udelukket fra patientmaterialet med RA.

Kriterium 10 (synovialvævsforandringer)

Kriterium 10 i ARA-kriterierne bygger på flere histologiske forandringer i synovialmembranen. Tre eller flere af følgende mikro-patologiske træk kræves for at karakterisere kriteriet som positivt: udtalt villøs hypertrofi, proliferation af synoviocytterne ofte med palisadedannelse, udtalt infiltration med kroniske betændel-

sesceller, tendens til »lymphoid nodules«, aflejring af kompakt fibrin enten på synovialmembranens overflade eller interstitielt og endelig foci med cellenekrose.

Under gennemgang af de histologiske præparater fra patienter med ledforandringer forenelige med RA fik man i eget arbejde indtryk af, at de nedennævnte forandringer var særlig dominerende, uden at alle altid var til stede. Det har ved den senere bearbejdning af materialet vist sig, at tykke karvægge ikke er specielt karakteristisk for RA.

Man har selv valgt at kræve forekomst af 3 af de nedennævnte fænomener, for at kriterium 10 kan kaldes positivt. Forklaring på den kvantitative inddeling af de enkelte fænomener i synovialvævet findes i tabel 37.

1. Hyperplasi af villi, $\geq ++$
2. Proliferation af synoviocytlaget, $\geq ++$
3. Tydelig degeneration (evt. nekrotiske områder i synoviocytlaget) af synoviocytter, $\geq +++$ og/eller tilstedeværelse af kæmpeceller
4. Aflejring af fibrin i vævet, $>$ spor
5. Kraftigere infiltration med betændelsesceller. Rundceller og granulocytter, ≥ 21 celler pr. synsfelt i forstørrelse $\times 1000$
6. Plasmaceller, ≥ 6 celler pr. synsfelt i forstørrelse $\times 1000$
7. Typisk nodulær ophobning af rundceller, $\geq ++$
8. Kraftig fortykkelse af karvægge (i arterioler) herunder arteriolit med betændelsesceller i væggen, $\geq$ meget.

Nogle få biopsier har kvalitetsmæssigt været for dårlige til en nøjere uddifferentiering af de omhandlede fænomener. Disse biopsier er alligevel benyttet til en diagnostisk vurdering af, hvorvidt de bør kaldes negative eller positive, og er betegnet henholdsvis »mislykket 10÷« og »mislykket 10+«.

Alle biopsier i eget arbejde er udtaget fra knæled. Selv om knæleddet er det led, der er lettest at udtage nålebiopsi fra, er det i litteraturen omtalt, at også andre led kan benyttes til vurdering af kriterium 10. *Kauffmann & Finlayson* 1960 har lagt stor vægt på synovialbiopsi fra 2. MCP ved tidlig diagnosticering af RA.

Positivitet for kriterium 9 og 10 er benyttet til afgørelse af, om diagnosen for en patient kunne blive klassisk RA. Senere (side 54) er forsøgt en vurdering af den indbyrdes afhængighed mellem de diagnostiske kriterier 9 og 10.

Kriterium 11

Kriterium 11 er udeladt i eget arbejde, da der kun i ganske enkelte tilfælde har været udtaget væv fra noduli rheumatici til histologisk undersøgelse.

»Det rheumatoide islæt«

Ved udvælgelse af et materiale på 642 patienter, som var »typical cases of rheumatoid arthritis«, lagde Ball 1952 specielt vægt på symmetrisk affektion af små led på hænder og fødder, noduli rheumatici og desuden vasospasmer og lymfadenopati.

Gennem studier af litteraturen samt erfaring finder jeg det rimeligt at indføre begrebet »det rheumatoide islæt«. Det er ikke ganske veldefineret, men hentyder til træk, der må anses for særlig karakteristiske ved RA. Betegnelsen er benyttet i teksten, når man har villet angive, at de givne forhold står nærmere eller fjernere sygdommen RA.

Differential-diagnoser over for RA

Ved afgrænsningen af et patientmateriale med RA er det ikke alene andre bindevævssygdomme, der kan give anledning til differentialdiagnostiske overvejelser. Også en række lidelser, der normalt ikke henregnes under bindevævslidelserne, må tages i betragtning i denne forbindelse.

Bindevævssygdommene grupperes på patologisk basis, idet der er en påvirkning af bindevævet diffust i kroppen. Selv om de forskellige bindevævslidelser før eller senere skiller sig ud i kliniske enheder, er der som bekendt ofte tale om overlapning. Da RA selv må betragtes som en bindevævssygdom, kan færre eller flere træk fra andre sygdomme i gruppen også vise sig hos patienter med RA.

Af sygdomme, der kan give differentialdiagnostiske vanskeligheder, skal nævnes de væsentligste.

1. Arthritis urica
2. Osteoarthritis (degenerativ ledlidelse eller artrose)
3. Febris rheumatica
4. Ankyloserende spondylit (Mb. Bechterew)
5. Mb. Reiter og uspecifikke infektiøse artriter
6. Colitis ulcerosa
7. Psoriasis
8. Intermitterende hydartrose og »palindromic rheumatism«
9. Menopausal artrit
10. Artriter p. g. a. specifikke infektioner (pneumokokker, tuberkulose, syfilis, scarlatina, brucellose, gonorrhoea, rubella m. m.)
11. Felty's syndrom
12. Juvenil RA.

1. *Arthritis urica*. Når RA forekommer i en atypisk form, hvor kun ét eller få led er afficerede, kan der melde sig differentieringsvanskeligheder over for

urinsur gigt. Til rådighed ved sådanne differentialdiagnostiske overvejelser har man røntgenfoto af repræsentative led, samt serum-urinsyre. Røntgenforandringer kan mangle især i tidlige stadier ved arthritis urica, og hvis de er til stede, kan de være vanskelige at skelne fra RA. Serum-urinsyre behøver ikke at være forhøjet i rolig fase af arthritis urica, og *Drenick* 1965 fandt, at mange fede patienter havde abnormt høj serum-urinsyre – også før de blev sat på sultekur. Ud fra den kliniske undersøgelse er diagnosen arthritis urica dog i reglen oplagt. Begge sygdomme synes at kunne forekomme hos samme patient (*Talbott* 1953).

2. *Osteoarthrosis*. Forandringer, der ikke kan skelnes fra degenerative ledsygdomme, er almindelige ved autoptiske undersøgelser fra 3. decade, og det kan derfor ikke undre, at RA og osteoarthrosis hyppigt forekommer sammen hos en patient. *Engel & Burch* 1967 redegør for en undersøgelse af omkring 7000 personer uden for institutioner i USA. Osteoarthrosis blev påvist hos 37 % af den voksne befolkning, stærkt stigende med alderen.

En inflammatorisk ledlidelse anses for at kunne provokere osteoarthrotiske forandringer. Det vil være rimeligt, selv om der foreligger osteoarthrosis, at antage, at patienter med umiskendelige ARA-kriterier har sygdommen RA.

3. *Febris rheumatica*. Skønt der ikke fra alle sider er enighed i spørgsmålet om slægtskab mellem febris rheumatica og RA, er langt de fleste forf., specielt i angelsaksisk litteratur, enige om, at RA ikke har fælles ætiologi med febris rheumatica. *Edström* 1935 fandt i et materiale på 694 patienter med febris rheumatica i Sverige, at kun 4 % udviklede kronisk artrit efter deres første kliniske attack af febris rheumatica, men hos de patienter, som havde fire attack, fik mere end halvdelen kronisk artrit. *Ehlertsen* 1942 kunne i et dansk materiale på 215 patienter ikke bekræfte dette fund. Et materiale fra USA på 1500 patienter med febris rheumatica, der blev fulgt med gentagne undersøgelser (*Zeller* 1950), gav som resultat, at kombinationen af de to sygdomme ikke var større end ventet efter beregning. *Otten* 1958 fandt, at stigning i AST ikke var hyppigere blandt RA-patienter med positiv Rose-Waaler end blandt en stor gruppe raske personer.

Læsioner i hjertet ved RA er påvist af flere forf. (*Baggenstoss & Rosenberg* 1943 og *Clark & Bauer* 1948). Histologisk omtales forandringer af lignende karakter, som det ses i subkutane noduli rheumatici. Sådanne granulomatøse forandringer kan fremkalde deformiteter af hjerteklapperne, der mikroskopisk og makroskopisk kan skelnes fra forandringer ved febris rheumatica – efter ovennævnte forf.

I eget materiale må den forholdsvis lange observationstid for RA-patienterne, kravene til ledaffektionerne og tilstedeværelsen af ét eller flere af ARA-kriterierne 6–10 anses for at afgrænse tilstrækkelig sikkert over for febris rheumatica. I øvrigt kan det nævnes, at der i eget materiale ved røntgenfoto af thorax i

intet tilfælde fandtes tegn til mitrallidelse, ligesom der i intet tilfælde kunne påvises forlænget overledning i elektrokardiogrammet.

4. *Ankyloserende spondylit* (synonymer: Mb. Bechterew, spondylitis anchylopoietica, rheumatoid spondylit). Om ankyloserende spondylit er en selvstændig sygdom eller en form af RA kan næppe afgøres sikkert med vor nuværende viden. Forff. fra USA er mest tilbøjelige til at betragte ankyloserende spondylit som en spinal lokalisation af RA. Avancerede tilfælde af ankyloserende spondylit frembyder et karakteristisk klinisk billede; men mange af disse patienter har påvirkning af perifere led i hænder og fødder, der ikke kan skelnes fra RA (*Polly & Slocumb* 1947 og *Romanus* 1953). *Falck & al.* 1962 fandt i et materiale på 200 patienter, at 34 % havde polyarthritis i perifere led. *Falck & al.* henfører mb. Bechterew til RA's »Formenkreis« og anfører, at det ved mb. Bechterew ikke alene drejer sig om en sygdom i hvirvelsøjlen, men i alt bindevæv. *Bäumer* 1965 er en af de forff., som ud fra laboratorieundersøgelser mener, at RA og spondylarthritis anchylopoietica er to forskellige lidelser. De patologiske forandringer i de perifere led og i de apofysale og costovertebrale led ved ankyloserende spondylit består efter *Collins* 1949 b i en inflammatorisk artrit, der ligner RA. De histo-patologiske forandringer i de ægte led ved ankyloserende spondylit og ved RA findes af *Cruickshank* 1951 at være meget ensartede. Sero-negativiteten for rheumatoid faktor (RF) og ændret kønsindeks i forhold til RA behøver ikke at vælte hypotesen, at ankyloserende spondylit er en spinal lokalisation af RA. Denne betragtning er også benyttet i eget materiale, hvor der, som senere omtalt, er syv tilfælde med affektion af sakroiliakaled. Men de havde alle perifere led medinddraget.

5. *Reiter's syndrom*. Under dette begreb sammenfattes uspecifik (her tænkes specielt på gonokokker) uretrit, konjunktivit og artrit. Der er flere uløste problemer i forbindelse med det kliniske forløb af arthritis efter gonorrhøisk genitalinfektion og ved Reiter's syndrom (*Ford & Rasmussen* 1964). Efter *Weinberger & Bauer* 1955 kan tilfælde af Reiter's syndrom have symmetrisk ledaffektion og røntgenologiske tegn på progression af en sådan karakter, at differentialdiagnosen over for RA er vanskelig. På den anden side finder man ikke noduli rheumatici ved Reiter's syndrom, der er en udpræget mandssygdom og kan have svær affektion urogenitalt. Chancerne for fejldiagnosticering mellem Reiter's syndrom og RA må anses for at være små.

Ikke-specifik infektiøs artrit. Betydningen af dette begreb kan vist anses for at være stadig aftagende. Men mange tænder er ekstraherede på baggrund af en hypotese om fokalinfektion.

6. *Colitis ulcerosa*. Der opgives meget forskellige procenttal for hyppigheden af artrit ved colitis ulcerosa som anført af *Rotstein & al.* 1963. Forff. gennemgår et materiale på 333 patienter med colitis ulcerosa og finder 50 gange flere med ankyloserende spondylit end ventet ud fra koincidens. Det skulle specielt være

denne form for artrit, der ledsager colitis ulcerosa. Et lignende resultat findes i et arbejde af *Fernandez-Herlihy* 1959, som havde et materiale på 555 patienter med colitis ulcerosa, indsamlet gennem 30 år. Ledmanifestationerne fandtes hos 17 %, og den hyppigste manifestation var »rheumatoid spondylitis«. Klinisk har den perifere ledaffektion et mere transitorisk præg end ved RA.

7. *Arthritis psoriatica*. Der er ikke enighed om slægtskabet mellem arthritis psoriatica og RA. I 1949 har *Wassmann* vist, at hyppigheden af psoriasis blandt patienter med RA er signifikant større end i et kontrolmateriale.

Ved arthritis psoriatica ses asymmetrisk artrit, ofte med svær artikulær destruktion, hyppig affektion af distale interfalangeale fingerled (DIP) og endelig psoriatiske negleforandringer. Ofte samtidig eksacerbation af artrit og negleforandringer. Patienterne er sero-negative. Flere ting taler for, at det drejer sig om to forskellige nosologiske enheder, og der skulle ikke være større vanskelighed forbundet med at befri et RA-materiale for patienter med arthritis psoriatica.

8. *Intermitterende hydartrose og »palindromic rheumatism«*. Intermitterende hydartrose forekommer som svulst af knæleddet med ganske bestemte tidsintervaller mellem episoderne. Der er normale ledforhold i de frie perioder. *Bierring* 1921 angiver, ud fra litteraturstudier af 76 tilfælde, at der ikke synes at være kønsforskel.

Ved de første anfald af intermitterende hydartrose vil det være vanskeligt at skelne sygdommen fra RA, men blandt patienter, som er observeret over længere tid, kan tilfældene med intermitterende hydartrose udelukkes. Det kan dog ses, at et forløb med intermitterende hydartrose efter år ender i regulær RA.

»Palindromic rheumatism« forekommer også intermitterende, men er af kortere varighed end intermitterende hydartrose og er mindre udpræget en decideret knæledslidelse end intermitterende hydartrose (*Lamont-Havers* 1966). Også tilfælde af »palindromic rheumatism« kan ende med RA.

9. *Menopausal artrit*. Dette begreb er ikke alment anerkendt, og desuden er der ikke enighed om, hvorvidt det er en inflammatorisk eller degenerativ lidelse. En kendsgerning er det, at kvinder omkring klimakteriet ikke sjældent har arthralgier. I eget arbejde er ikke taget hensyn til en eventuel endokrinologisk faktor i udviklingen af RA.

10. *Infektiøse artriter*. Enhver infektionssygdom kan give anledning til arthralgier, og flere infektioner kan give egentlige synoviter. Det kliniske forløb og resultaterne af de benyttede laboratorieundersøgelser må anses for at have udelukket specifikke ledinfektioner i eget RA-materiale.

11. *Syndroma Felty*. Man har i eget materiale ikke udeladt patienter, som havde splenomegali, men en sådan tilstand med samtidig leukopeni fandtes kun hos én patient.

Hvis RA betragtes som en generaliseret bindevævslidelse, hvor også det reti-

kulo–endoteliale system (RES) er impliceret, kan en stor milt være udtryk for særlig udtalt aktivitet i RES. Hvis patienter i øvrigt opfylder de benyttede kriterier for RA, er der på denne baggrund ikke basis for at udskille patienter med syndromet fra resten af gruppen RA.

12. *Juvenil RA.* RA, der begynder i barndommen (≤ 14 år), har kliniske træk, der er forskellige fra RA hos voksne. På mange områder er der imidlertid fælles træk for de to patientgrupper. I eget arbejde har man valgt at lade patienter, hvor langvarig inflammatorisk ledlidelse begyndte før 15-års alderen (ialt 20 patienter), indgå i RA-materialet, selv om de ikke opfyldte kriterierne for klassisk RA. De patienter med juvenil RA, som fortsætter med aktiv sygdom efter voksen alder, udgør næppe nogen velafgrænset gruppe inden for de øvrige RA-patienter. Blandt patienterne i eget materiale var 7 af de 20 på observationstidspunktet – efter 8–20 års sygdom – blevet voksne. Kun 1 af disse 7 patienter var noduli- og sero-positiv. De øvrige 6 var noduli- og sero-negative.

Beskrivelse af egne patientmaterialer, der repræsenterer RA og fire sammenligningsgrupper

Sammenligningsgrupperne består af:

Oligoartikulær artrit (OA)

Traumatisk artrit (TA)

Artrose (A)

Lupus erythematosus disseminatus (LED).

Rheumatoid artrit

RA-patienterne er indsamlet efter de modificerede ARA-kriterier, der er benyttet i eget arbejde. Som nævnt er ARA-kriterierne 1–5 i eget arbejde erstattet af objektive ledforandringer (jvf. side 38). Disse ledforandringer er en forudsætning for at komme med i RA-materialet. I øvrigt har der hos samtlige patienter i de to delmaterialer I og III (se tabel 4) desuden altid været mindst ét af kriterierne 6–10 til stede. For materiale II gælder det samme bortset fra 3 patienter, som således kun har »5 kriterier«. 2 af de 3 patienter var ≤ 14 år på undersøgelsestidspunktet, og en voksen patient nægtede røntgenundersøgelse, men havde svære inflammatoriske ledforandringer med karakteristisk lokalisation.

Selv om ARA-kriterierne 1–5 og egne objektive »ledkriterier 1–5« ikke dækker hinanden, kan man med nogen ret sige, at samtlige 203 RA-patienter, bortset fra 4, har haft seks RA-kriterier. De seks RA-kriterier er fremkommet ud fra vurdering af kun ti mulige. Eget RA-materiale må anses for at kunne betragtes som klassisk.

For 7 af de inkluderede patienter fandtes affektion af ét eller begge sakroiliakaled, men disse patienter havde ledpåvirkning perifert af en sådan kvalitet, at de kunne få diagnosen RA.

Det væsentligste formål med afhandlingen har været at undersøge mere eller mindre typiske træk ved RA, bedømt ud fra *kriterierne* (*»kriteriesymptomerne«*) i relation til patologiske ændringer lokalt og diffust i den rheumatoide organisme. Der er benyttet mikro–patologiske undersøgelser, som forfatteren har introduceret. Derfor har der i intet tilfælde kunnet benyttes materiale, der forelå på forhånd. Det har i alle tilfælde været nødvendigt at vente på patienterne, som skulle indgå i materialet, der som nævnt er indsamlet over en 5-års periode (1960–65).

Delmaterialerne

Samtlige 203 RA-patienter i hovedmaterialet indgår ikke i alle undersøgelsesprogrammerne; derfor skal delmaterialerne kort omtales hver for sig.

Materiale I omfatter 129 patienter og deltager i AGKT-undersøgelsen

Materiale II omfatter 120 patienter og deltager i ledvæskeundersøgelsen

Materiale III omfatter 71 patienter og deltager i undersøgelsen af synovialvæv.

13 af de 203 RA-patienter deltager ikke i delmaterialerne og beregningerne i forbindelse med disse materialer. De 13 patienter er dog inddraget i hovedmaterialet gennem vurdering af kriterium 9. Der har fra samtlige 13 kunnet aspireres ledvæske, men kun under kortikosteroid-terapi (KS-terapi), og derfor har ledvæsken ikke været benyttet til beregninger, men kun til vurdering af kriterium 9.

RA-patienter, som indgår i bedømmelse af den lokale patologi

Biopsimaterialet

Forfatteren har i den 5-årige indsamlingsperiode foretaget ca. 150 knæledsbiopsier. Biopsien er betegnet som vellykket, når der har været tydeligt lag af synoviocytter og tilstrækkeligt med subsynovialt væv til, at en detaljeret histologisk bedømmelse har kunnet foretages. Nogle vellykkede biopsier blev benyttet til særlig histologisk metodik og kunne derfor ikke deltage i hovedarbejdets materiale. Tilstrækkeligt med vellykket biopsivæv i RA-materialet og i sammenligningsgrupperne fandtes i 94 af 114 tilfælde, d. v. s. at optimalt biopsivæv blev resultatet af biopsiproceduren hos 82 %. I tabel 5 findes en oversigt over, hvordan synovialvæv er fremskaffet ved RA og sammenligningsgrupperne.

Det kan være af betydning for de senere omtalte korrelationer med kliniske symptomer, at fænomenerne i synovialvævet selv indgår i afgrænsning af kriterium

10. Derved kan fænomenerne i synovialvævet have haft afgørende betydning for, om en patient kommer med i RA-materialet.

I de tilfælde, hvor der foruden »kriterierne 1–5« (de objektive ledforandringer) ikke har kunnet påvises andre af kriterierne end kriterium 10, kunne man frygte en tendens til negativ korrelation mellem fænomener i synovialvævet og kriterium 6, 7 og 8 (jvf. tabel VI).

I biopsimaterialet er 14 patienter (jvf. tabel 4) negative i kriterium 6, 7 og 8. Alle 14 har positivt kriterium 10. De 8 af de 14 har blandt kriterierne 6–10 kun kriterium 10 positivt.

10 fænomener i synovialvævet har deltaget i vurdering af, hvorvidt kriterium 10 fik betegnelsen positivt eller negativt.

Nedenfor er for de 10 fænomener angivet, hvor hyppigt disse har været positive blandt de 14 patienter med kriterium 6, 7 og 8 negative.

Kæmpeceller	1
Degenereret udseende af synoviocyter	10
Proliferation af synoviocyter	6
Fibrin i vævet	3
Noduli synoviales	13
Granulocyter	3
Rundceller	13
Plasmaceller	5
Karvægstykkelse	3
Villi synoviales	6

Det ses, at for de tre fænomener, degenereret udseende af synoviocyter, noduli synoviales og rundceller, er det nødvendigt at tage dette forhold i betragtning ved undersøgelse af relationen til kriterium 6, 7 og 8.

Ledvæskematerialet

Den del af patientmaterialet, der indgår i ledvæskeundersøgelser, er et udvalgt materiale. Der kan kun medtages patienter, som havde ledvæske at udtømme.

Sammensætningen af materiale II og III

Af tabellerne 6 og 7 fremgår det, at der for de fire obligatoriske ledlokalisationer (PIP, MCP, håndled eller forfødder) er sjældnere affektion i materiale II og specielt i materiale III end i hovedmaterialet. De karakteristiske RA-lokalisationer bliver sjældnere, når knæledsaffektion har været dominerende under indsamling af patientmaterialerne. Tabel 10 viser, at der også er mindre hyppighed af såvel noduli- som sero-positivitet i materialerne II og III. Dette er

yderligere en understregning af, at de materialer, der er domineret af *kraftig* knæledsaffektion har det mindste »rheumatoide islæt«.

Hvad angår alder ved sygdommens begyndelse og sygdommens varighed, udgør materialerne II og III derimod et tilfældigt udsnit af hovedmaterialet (jvf. tabel 8).

Prøvernes samtidighed

I de senere beregninger er til sygdomsvarighed og alder ved sygdommens begyndelse benyttet fælles værdi for patienter, som deltager i biopsi- og ledvæskematerialet. Den diskrepans, der har været, fremgår af tabel 9 og skønnes uden betydning på baggrund af den lange sygdomsvarighed, der i reglen er tale om ved RA.

RA-patienter, som indgår i bedømmelse af den diffuse patologi

De første 129 RA-patienter, som blev indsamlet, er benyttet til denne del af arbejdet. Af tabel 10 ses, at der i delmateriale I er særlig kraftigt »rheumatoidt islæt«.

Kriteriesymptomer i RA-materialet

Nedenfor er nøjere redegjort for kriteriesymptomerne blandt RA-patienterne. Først omtales køns- og aldersfordelingen.

Kønsfordelingen

Det er almindeligt anerkendt, at flere kvinder end mænd får RA. Angivelse af, hvor meget hyppigere sygdommen er hos kvinder, er derimod forskellig.

Blandt 210 patienter med RA, som mindst havde fem ARA-kriterier, fandt *Bäumer* 1965 kun 12 % mænd. Dette er mindre end det, der i almindelighed oplyses.

Sclater 1943 fandt med de side 33 nævnte kriterier, at 69,5 % af 388 patienter med RA var kvinder, og at middellevealderen ved sygdommens begyndelse var 40 år for begge køn. Den hyppighed, *Sclater* angiver, svarer til det, der i almindelighed angives. Som det ses af tabel 11, har der i eget materiale været fuldstændig samme hyppighed.

Alder ved sygdommens begyndelse og sygdommens varighed

I tabel 12 er delt efter alder i år ved sygdommens begyndelse og i sygdomsvarighed for RA-patienterne og til sammenligning for patienterne med artrose (A), oligoartikulær artrit (OA) og traumatisk artrit (TA).

Perioden mellem 40 og 60 år var hyppigste alder for begyndelse af RA. For OA, men specielt for A, er der tendens til højere begyndelsesalder.

TA vil ifølge sagens natur have lav alder for sygdommens begyndelse, idet der ofte er tale om sportsskader.

En trediedel af RA-patienterne havde sygdomsvarighed på ≥ 11 år. Bortset fra børnene ses en aftagende hyppighed af varighed ≥ 11 år med stigende alder.

Ledstatus i RA-materialet

Det fremgår af tabel 6, med hvilken hyppighed der har været affektion af de led, der er undersøgt.

Hyppig affektion med symmetrisk lokalisation anses for at være typisk for RA.

Hændernes led

PIP og MCP er hyppigt angrebet. Affektion af de distale interfalangeale fingerled (DIP) ved ledlidelser benyttes ofte som differentialdiagnosticum til at skelne mellem forskellige former af artrit. Især fordi man har ment, at DIP sjældent er afficeret ved RA. I et arbejde af *McCarty & Gatter* 1966 blev rokket ved denne opfattelse. *McCarty & Gatter* fandt, at ca. $\frac{1}{5}$ af et patientmateriale med sikker RA havde røntgenologiske forandringer i DIP forenelige med RA. Det kan ikke overraske, at DIP angribes ved RA, idet der også her findes synovialvæv. Mere overraskende er det, at man oftest finder bestemte ledkonstellationer medinddraget ved RA, medens andre led går fri. Heri ligger en ukendt faktor ved RA's natur. Problemet om affektion af DIP er i øvrigt ikke nøjere undersøgt blandt egne patienter.

Affektion af hændernes led ved RA betragtes i almindelighed for både tidlig og karakteristisk. Deltagelse af hænderne i det første sygdomsattak ved RA fandtes i $\frac{1}{3}$ af tilfældene ved en undersøgelse af et materiale på 250 patienter, som blev gennemgået af *Kessler & al.* 1965. *Kessler & al.* fandt for fingrene, at PIP noget hyppigere end MCP var første ledaffektion.

Håndled fandtes hyppigt og tydeligt medinddraget i eget materiale. Hævelse ses bedst dorsalt over håndrod og håndled. Desuden får man en udmærket fornemmelse af kapselsvulst og ansamling ved at fatte radiale og ulnare om håndroden med henholdsvis 1. finger og 2.-3. fingrene for derefter stødvis at komprimere.

Knæleddene

Dobbeltsidig *knæledsaffektion* er som anført i det væsentlige ens i hoved-, ledvæske- og biopsimaterialet. I et RA-materiale på 61 patienter fandt *Fingerman & Andrus* 1942, at knæledet var det hyppigst afficerede led, nemlig hos 42 af patienterne, medens der kun var affektion af hænderne hos 34. Patientgruppen var opstillet før ARA-kriteriernes tid.

Af den særskilte tabel for knæledsaffektion i patientgrupperne, tabel 13, ses, at énsidig affektion fandtes lige hyppigt for RA og A; i kontrast hertil var den store hyppighed, med hvilken OA var énsidig. Dette kan i nogen grad tænkes at være et varighedsspørgsmål (se senere under OA).

Ved beregning ud fra hovedmaterialets 203 patienter har det vist sig, at der ikke er relation mellem knæledsaffektion og sero-positivitet. Der er (jvf. tabel 15) derimod tydelig positiv korrelation mellem PIP respektive MCP og sero-positivitet. Knæledsaffektion kan næppe – på samme måde som PIP og MCP – betragtes som en karakteristisk lokalisation ved RA.

Ved at sammenligne kombinationen af PIP og MCP med knæled findes, at der er overvægt af dobbeltsidig knæledsaffektion, når der er dobbeltsidig affektion af både PIP og MCP. Dobbeltsidig knæledsaffektion må anses for mere karakteristisk for RA end énsidig knæledsaffektion.

Noduli rheumatici

Hyppigheden af *noduli rheumatici* i eget arbejde fremgår af tabel 14. Kriteriesymptomet *noduli rheumatici* er ofte stedmoderligt behandlet. Det gælder ikke alene i forbindelse med manglende benyttelse af ARA-kriterierne i diagnostikken, men også i den almindelige vurdering af anerkendte RA-patienter. Palpatorisk er knuderne for det meste skarpt afgrænsede. De kan være både ømme og indolente. De kan være mere eller mindre forskydelige i forhold til underlaget.

Subkutane *noduli* over knoglefremspring betragtes som karakteristiske for systematiserede sygdomme som RA og febris rheumatica. Den histologiske opbygning af *noduli rheumatici* er blandt andre omtalt af *Fawns & Landells* 1954. Centralt findes et strukturløst materiale, der farves som fibrin; uden på dette findes en cellulær zone med store og til tider multinukleære celler med palisadearrangement. Perifert herfor findes en zone af fast, fibrøst væv, der går over i det sædvanlige kollagene væv i dermis. *Fawns & Landells* holder ikke af betegnelsen »fibrinoid necrosis of collagen« i forbindelse med forklaringen på en amorf strukturløs masse inderst i *noduli*. Forff. antager, at den rheumatoide proces dels består af forandring i kollagenet og dels af fejl i en aktiv reparationsproces. I den tidligere fase under udviklingen af *noduli rheumatici* består de patologisk-anatomiske forandringer overvejende af vaskulært granulationsvæv (*Sokoloff &*

al. 1953). Der findes således ensartet udseende i fundet ved nyudviklede noduli rheumatici og de mere akut prægede synoviter (Bunim & al. 1955). Det vil ikke være unaturligt at tænke sig en ganske ensartet proces i bindevæv med forholdsvis forskellig funktion.

I eget samlede RA-materiale var hyppigheden af noduli rheumatici 20,7 %. Den anførte procent passer udmærket med det, andre forff. finder. Short & al. 1957 har fulgt 293 patienter i længere tid og fandt en hyppighed på 21,3 %. Dawson & Boots 1930 havde speciel interesse for noduli rheumatici og mener, at dette kan have haft betydning for hyppigheden 20 %, som de fandt. Lucchesi & Lucchesi 1947 fandt i et RA-materiale på 290 patienter en hyppighed på 19 % for noduli rheumatici; lokaliseringen for noduli rheumatici var i 70,5 % overekstremiteterne.

Noduli rheumatici fandtes ikke blandt patienterne i sammenligningsgrupperne i eget materiale.

Diskussion

Den langt overvejende lokalisation af noduli rheumatici er øverste ende af strækkesiden på ulna. Det er baggrunden for, at man mener, at traume af bindevævet, der presses ned imod knoglen, er en væsentlig faktor for dannelsen af noduli. Hart 1939 anbragte et depot af blod – blandt andet fra patienter, som dannede noduli – subkutant over olecranon hos patienter med febris rheumatica og RA. Det var ikke muligt eksperimentelt at fremkalde noduli rheumatici ad denne vej.

Tilstedeværelse af noduli rheumatici er stærkt korreleret med sero-positivitet og affektion af PIP og MCP (jvf. tabel 10 og tabel 15). Kun i enkelte tilfælde er der i eget materiale fundet noduli hos sero-negative patienter. Fra litteraturen kendes ganske enkelte tilfælde med noduli rheumatici, uden at der i øvrigt var noget tegn på RA. Akers & Miller 1966 omtaler et tilfælde, hvor der fandtes noduli rheumatici i 20 år på fingre og tæer, men ikke over albuens strækkesider. Lowney & Simons 1963 har angivet, at noduli rheumatici hos voksne kan forekomme op til 10 år, før sygdommen RA bryder igennem.

Scott & al. 1961 fandt blandt 11 patienter med RA og digital arterit ved angiografi, at 9 havde noduli rheumatici, d. v. s. en langt større hyppighed end vanligt ved RA. Fundet diskuteres ikke nærmere, men man kan tænke sig, at karforandringer også er ansvarlige for udviklingen af noduli rheumatici.

Den kliniske og prognostiske betydning af noduli rheumatici er næppe afklaret. Da noduli rheumatici kan bestå i årevis, vil der være en vis sammenhæng mellem sygdomsvarighed og noduli rheumatici. Efter Short & al. 1957 forekommer noduli rheumatici noget hyppigere ved tilfælde med akut begyndelse.

Fænomenet noduli rheumatici må kunne tages som udtryk for den ekstraartikulære og universelle manifestation af inflammationsprocessen ved RA. Patolo-

gisk-anatomiske forandringer, med lignende opbygning som i huden, kan som tidligere omtalt f. eks. også forekomme i lungerne. Noduli rheumatici er et del-symptom i grundsygdommen, og dette symptom kan mangle, ligesåvel som flere ægte led kan være uden affektion ved klassisk sygdom.

Røntgenforandringer i RA-materialet

Ved RA må man tænke sig, at synoviten med sin udvikling af granulationsvæv kan gøres ansvarlig for destruktion af ledbrusk, og denne forandring kan påvises røntgenologisk. Det er imidlertid ikke muligt på rent røntgenologisk grundlag at skelne mellem forskellige former af inflammatorisk artrit. *Josenhans* 1956 giver udtryk for dette i et arbejde, hvor 323 patienter med »rheumatischen Krankheit« undersøges. *Josenhans* angiver, at de vigtigste røntgenologiske tegn ved inflammatorisk polyartrit er *ledspalteforsnævring og destruktion*. I modsætning hertil er det karakteristiske ved artrose en deformering, medens cyster forekommer i begge grupper.

Da røntgenundersøgelse er en subjektiv undersøgelsesmetode, må man regne med nogen usikkerhed på resultaterne. *Kellgren* har i 1956 ladet seks undersøgere bedømme håndfilm fra patienter med RA; der blev gradueret i fem grader og osteoporose samt erosion (og herunder ledspalteforsnævring) var de bedømte kvaliteter. Der var stor uoverensstemmelse for osteoporose, noget mindre for erosion, for hvilken sværhedsgraden dog blev fortolket forskelligt. Mindre forskel fandtes, hvis den *samme* undersøger bedømte med 1 års mellemrum, og det anbefales, dels at benytte standardreferencebilleder, og dels at lade en bestemt person bedømme alle billeder.

Røntgenbillederne er i eget arbejde bedømt af forfatteren. Blandt 191 af hoved-materialets patienter havde de 76 % positivt røntgenfund (tabel 16).

Diskussion

Selvfølgelig vil røntgen-positivitet være afhængig af sygdomsvarighed. Røntgenforandringer går næppe tilbage.

Røntgenforandringerne ved RA kan anses for at være et klinisk kriteriesymptom, der giver udtryk for, at den *inflammatoriske proces har påvirket væv, der har nær kontakt med knoglen*. Hvor kronisk et præg der er forbundet med kriterium 7, anskues under afsnittet om klinik og de lokale patologiske forandringer ved RA. Det er muligt både at have patienter med og uden røntgenforandringer i de klinisk-patogenetiske overvejelser. P. g. a. varighedsafhængighed gælder det dog kun i gruppen med sygdomsvarighed ≤ 10 år. Efter den tid er alle røntgen-positive.

Sero-positivitet i RA-materialet

Selv om fænomenet rheumatoid faktor (RF) kun kan betragtes som et affaldsprodukt fra en eller anden – måske immunologisk præget – stofskifteproces, forekommer der dog vægtige korrelationer mellem RF og klinikken.

Bland & Brown 1964 udvalgte 24 patienter, som var stærkt sero-positive og 23 patienter, som var sero-negative. Alle 47 patienter kunne betegnes som »classical or definite r.a.«. *Bland & Brown* fandt statistisk signifikante forskelle mellem de to patientgrupper. Bl. a. for noduli rheumatici, MCP og metatarsofalangalled (MTP), der alle sjældnere havde patologiske forhold blandt sero-negative end blandt sero-positive. *Bland & Brown* tør dog ikke på dette grundlag opfatte de to patientgrupper som to adskilte sygdomme.

Det har tidligere været en almindelig indstilling, at én gang positiv reaktion for RF betød altid positiv reaktion. Dette slår ikke til efter nyere undersøgelser. Gennem seriebestemmelser er man i stand til at vurdere mange laboratorieundersøgelser med henblik på *konstans af resultater*. Dette gælder også for RF, som det er anført af *De Forest & al.* 1958, som benytter »sensitized sheep cell test« (SSCT). *De Forest & al.* angiver relation mellem sygdomsaktivitet og positiv hæmagglutinationstest. I en remissionsgruppe bibeholdes *negativ* test over 2 års observationsperiode i 90 % af bestemmelserne. I en gruppe, der havde progressiv sygdom uden remissioner, bibeholdtes med få undtagelser *positiv* test i 90 % af bestemmelserne.

Som anført er i eget arbejde benyttet flere forskellige metoder, for at afgøre, om der er RF i patientens serum. Begrebet »samlet sero-positivitet« er således opstået som et samlet indtryk ud fra de tre seroreaktioner SAT, Rose-Waaler (R-W) og RAT. Der er meget nær samme positivitet, ca. 50 %, i nærværende patientmateriale for SAT og R-W (se tabellerne 17 og 18).

Resultatet for RAT – en seroreaktion, der er introduceret af forfatteren – samt for »samlet sero-positivitet«, omtales nærmere side 182. RAT havde værdien $\geq ++$ i 68 % (137 af 202 patienter). »Samlet sero-positivitet« fandtes positiv hos 67 % (136 af 202 patienter).

Medens der ved OA ikke var positivitet med SAT og 2 % positivitet med R-W, fandtes der 7 % positivitet med RAT. Dette kommenteres senere.

Diskussion

Blandt 486 patienter med RA fandt *Julkunen & al.* 1961 tydelig positiv korrelation mellem sero-positivitet (bedømt ved R-W og RAT) og typiske kliniske forandringer som symmetrisk ledsvulst og noduli rheumatici. Resultater af denne art synes at vise, at patienter med de nævnte kliniske forandringer tilhører en »undergruppe«, der patologisk er karakteriseret ved særlig hyppigt at danne RF.

Det er dog ikke ualmindeligt, at svært påvirkede patienter med flere års sygdom er sero-negative. Ud fra en undersøgelse af 61 patienter med svær aktiv polyarthritis og persisterende negativ »sheep cell agglutination test« (SCAT) konkluderede Dixon 1960, at »a persistently negative SCAT was compatible with typical rheumatoid arthritis of progressive course and fatal outcome«.

Kriterierne 9 og 10

Disse to kriterier er undersøgt detaljeret. Fænomenerne, der fremkom gennem undersøgelsen behandles senere. Dels til en beskrivelse af lokale mikro-patologiske forandringer og mekanismer. Dels til korrelation med kliniske symptomer for at fremdrage patogenetiske træk ved RA.

De to kriterier har dog også været benyttet diagnostisk ved afgrænsningen af RA-materialet og har været med til at tildele materialet betegnelsen *klassisk* kronisk leddegigt.

Begge kriterier kan være positive eller negative bedømt efter delvis selvvalgte fænomener i henholdsvis ledvæske (kriterium 9) og synovialvæv (kriterium 10). For kriterium 9 har ≥ 3000 polymorfnukleære leukocytter (PMN) pr. cmm ledvæske afgjort, at kriterium 9 var positivt. For kriterium 10 har 3 af de tidligere omtalte fænomener (side 40) skullet opfyldes, for at kriterium 10 kunne kaldes positivt.

Lidt udviklede, men dog overskuelige forhold har været benyttet ved denne mere diagnostisk prægede anvendelse af kriterium 9 og 10.

For kriterium 9. Hvis der hos en patient kun forekommer ledvæskeundersøgelse med ≥ 3000 PMN pr. cmm under kortikosteroidterapi (KS-terapi) og ingen ledvæske med disse celletal uden KS-terapi, da tildeles patienten alligevel et positivt kriterium 9 (9+).

For kriterium 10. Som tidligere ondtalt var enkelte biopsier for ringe til nøjere uddifferentiering af fænomenerne. Men biopsierne kunne bedømmes som positive og negative med betegnelserne »mislykket 10+« og »mislykket 10÷«, der også var med til at afgøre, om kriterium 10 kunne betegnes som positivt.

I tabellerne 19 og 20 findes en oversigt over ledvæskens og synovialvævs anvendelse som diagnostisk kriterium ved afgrænsning af RA.

Afhængigheden mellem de diagnostiske kriterier 9 og 10

I tabel 21 findes en oversigt over de tilfælde, hvor der er undersøgt ved punktur af knæled for *begge* de diagnostiske kriterier 9 og 10.

Med karakteren 9+ for ledvæske (kolonne a) og c)) er 84 % af biopsierne bedømt som positive.

Med karakteren 9÷ (kolonne b) og d)) er 73 % af biopsierne bedømt som positive.

Endelig er 38 % af biopsierne bedømt som positive, når der har været 0 ml ledvæske at udtømme.

Selv om ledvæske og biopsi ikke i alle tilfælde er udtaget samtidigt, kan resultatet anses for at give en retningslinje for benyttelse af kriterium 9 og 10 i diagnostisk øjemed. *Fordi det ene af kriterierne bedømmes som negativt, kan det andet godt være bedømt som positivt.*

Den indbyrdes afhængighed mellem de forskellige kliniske kriterier (»kriteriesymptomerne«)

Det har i arbejdet været væsentligt at få bedømt de kliniske kriteriesymptomer ved sammenligning med patologiske forandringer lokalt i leddet gennem ledvæske og synovialvæv og diffust gennem AGKT (antihuman-globulin-konsumptions-test til påvisning af antinukleære substanser). På forhånd er det velkendt, at flere af de kliniske kriteriesymptomer er indbyrdes afhængige af hinanden. Ved undersøgelse af indbyrdes afhængighed mellem kriteriesymptomer kan man søge at undgå, at en tilsyneladende afhængighed mellem et klinisk fænomen og mikropatologien skyldes dominans af et andet klinisk fænomen. Derfor er det nødvendigt at undersøge for et afhængighedsforhold mellem de forskellige kriteriesymptomer i eget patientmateriale, før der korreleres til de mikro-patologiske forandringer.

Det synes rimeligt at nøjes med kriterium 6, 7 og 8 i klinisk-patogenetiske overvejelser. Der er en kraftig positiv korrelation mellem de for RA mest karakteristiske ledforandringer, PIP og MCP og kriterium 6, 7 og 8. (jvf. tabel 15 og tabel 110).

Indtryk af eget RA-materiale

Det skønnes rimeligt at betragte RA-patienterne i eget arbejde som repræsentative for klassisk kronisk leddegigt.

Delmaterialerne II og III har en forstærket vægt på knæledsaffektion. Det har vist sig, at disse to delmaterialer (jvf. tabel 4 og tabel 6) har det mindst udtalte »rheumatoide islæt«, idet der er den mindste hyppighed af noduli- og seropositivitet og mindste affektion af PIP og MCP. Knæledsaffektion er næppe en karakteristisk lokalisation for RA.

I observationstiden er kun 3 af materialets 203 RA-patienter gået i ro; disse 3 havde alle lette objektive sekvelæ, men erklærede sig for symptomfrie i øvrigt. At så få patienter er gået i ro, verificerer, at materialet har været sammensat af patienter med *prolongeret aktivitet*. Dette skønnes at være et rimeligt forlangende af en gruppe med klassisk RA.

Sammenligningsgrupperne

En undersøgelse af, hvilke patologiske tilstande der hersker ved andre ledsygdomme, må med i en vurdering til udformning af patogenetiske slutninger ved RA. Hertil kommer for den lokale inflammations vedkommende, at sammenligningsgrupperne kan give fingerpeg om normalværdier.

Som det gælder for RA-patienterne, har det også været nødvendigt at vente på patienterne i sammenligningsgrupperne. LED-patienterne er indsamlet gennem fysisk-kemisk afdeling, Statens Seruminstitut, hvor diagnostiske laboratorieundersøgelser for LED udføres. For at få patientmateriale til mikro-patologisk undersøgelse af den lokale ledforandring har det været nødvendigt med kontakt til *forskellige* hospitalsafdelinger. Væv fra patienter med TA er langt overvejende udtaget under operation i 2' afdeling, Ortopædisk Hospital, København. Patienter med aktiv TA vil kun blive indlagt i fysiurgisk, respektive medicinsk afdeling, hvis der er differentialdiagnostiske vanskeligheder. Det kan en passant nævnes, at en nøjere uddifferentieret ledvæskeundersøgelse vil være af meget stor betydning til denne differentialdiagnostik.

Kriterium 9 og kriterium 10 i sammenligningsgrupperne OA, TA og A

For alle sammenligningsgrupper, der deltager i bedømmelse af den lokale forandring ved ledsygdommene, har knæledet været undersøgelsesleddet. Status for kriterium 9 og 10 i sammenligningsgrupperne er udarbejdet i tabel 22 og tabel 23.

For OA ses det, at kriterium 9 og 10 har samme hyppighed af positivitet – bedømt ud fra de krav, der tidligere er omtalt. Hyppigheden var ca. 65 %. Ved RA var hyppigheden 76 % både for kriterium 9 og kriterium 10. Med de afstukne grænser, der er benyttet til karaktergivning ved kriterium 9 og 10, er der *således samme hyppighed af kriterium 9 og kriterium 10, både ved RA og ved OA.*

Sammenligningsgruppen oligoartikulær artrit (OA)

Under arbejdet med patienter, som havde inflammation i knæled, blev det efterhånden slående, at man kunne udskille en gruppe, der definitions-mæssigt ikke havde RA.

I gruppen blev medtaget patienter, som ved sygdommens begyndelse ikke havde affektion af de små led i fingre og tæer, men kun en inflammatorisk tilstand i ét eller få store led (herunder altid mindst ét knæled). 7 % var RAT-positive, men alle patienter var negative ved bedømmelse af samlet sero-positivitet. Der

er ikke medtaget patienter, hvis ledlidelse af hospitalsafdelingen er opfattet som gonorrhoisk. Samtlige patienter i gruppen havde en alder ≥ 15 år, da sygdommen opstod.

For patienter ≥ 15 år med længerevarende inflammatorisk ledlidelse, men uden mulighed for at opfylde seks kriterier, indførtes gruppen oligoartikulær artrit (OA). Der kræves for patienterne i gruppen OA sero-negativitet, ingen affektion af proximale interfalangealled (PIP) og metakarpofalangealled (MCP) samt håndled og forfodder – og i reglen er kun få store led afficerede. Oligoartikulære ledinflammationer opstået hos patienter, som var yngre end 15 år, rubriceres som børnepolyartrit og medtages i RA-gruppen.

Gruppen OA er medtaget til sammenligning med RA, fordi OA kan betragtes som repræsentant for en inflammatorisk ledlidelse, der ifølge ARA-kriterierne ikke betragtes som RA.

Sclater 1943 fandt blandt 288 patienter med RA, at det hos kun 21 % var knæleddet, der var det først afficerede led. Hos en patient med inflammatorisk ledsygdom, der debuterer i ét eller få store led, kan man senere vente affektion af andre led og endog små fingerled. RA kan debutere i et stort led som knæleddet, men en monartrit kan begrænse sig til et stort led i mange år (Pitkeathly & al. 1964) og kan således klinisk have en anden karakter end RA. En udvikling fra en gonartrit til en polyartikulær ledaffektion med symmetrisk lokalisation i både store og små led kan også ske for den juvenile rheumatoide gonartrit (Brattström & Sundberg 1965).

For at få et indtryk af begrænsningen i ledaffektionen blandt egne patienter med OA er det af interesse at kende totale sygdomsvarighed, d. v. s. hvor længe sygdommen har kunnet holde sig oligoartikulær (tabel 24). Dette er bedømt ved hjælp af journaler, enkelte hjemmebesøg og spørgeskemaer udsendt i slutningen af 1965. Ved sygdommens begyndelse forstås det tidspunkt, hvor der var sikre objektive ledforandringer.

De efterundersøgte omfatter 55 patienter, og heraf har de 16 haft total sygdomsvarighed ≥ 3 år uden affektion af fingerled; 3 har været ≥ 3 år med affektion af ét enkelt fingerled, og resten, 37, har haft sygdomsvarighed < 3 år. Af disse er 4 døde af lidelser, der ikke har været forårsaget af gigtledelsen. Af de 32 øvrige havde de 5 affektion af enkelte led på hænder eller forfodder på det tidspunkt, da opgørelsen fandt sted.

Diskussion

Afgrænsning af sygdomsenheder inden for ledsygdomme er ofte en vanskelig opgave. Opgaven vil være behæftet med en vis usikkerhed, fordi grænserne mellem de allerede registrerede ledsygdomme ikke er skarpe.

Det har været ønsket at få en gruppe med affektion af store led til sammen-

ligning med RA. Således som OA er defineret her, danner den en oplagt klinisk modsætning til et sygdomsbegreb »erosive osteoarthritis«, der i sommeren 1966 er omtalt af *Peter & al.* Ud fra et materiale på 6 patienter afgrænser forff. lidelsen, på baggrund af klinik og histo-patologi i synovialvæv, fra RA og klassisk osteoartrose. Der findes histo-patologiske forandringer af samme karakter som ved RA, men klinisk er der en modsætning, idet kun fingerled (herunder også DIP) angribes, medens store led går fri.

Klinisk er det muligt at danne grupper inden for de inflammatoriske ledlidelser. Om forskellen mellem disse grupper gør sig gældende i en detaljeret mikropatologisk undersøgelse er en anden sag. På forhånd må man stille sig tvivlende til muligheden for at finde sikre forskelle inden for mikropatologien mellem forskellige kliniske grupper. Bindevævet har kun begrænsede reaktionsmuligheder.

Sammenligningsgruppen traumatisk artrit (TA)

Sammenligningsgruppen TA består af patienter, som har haft et så stort ydre eller indre kendt ledtraume, at dette har givet anledning til patologisk forøgelse af ledvæskemængden. Det har i alle tilfælde drejet sig om patologisk påvirkning af knæled, og samtlige øvrige led har været uafficerede.

Materialet omfatter ialt 48 patienter. Fra 35 er udtaget ledvæske til undersøgelse, og fra 17 synovialvæv (i 14 tilfælde under operation). I materialet er medtaget 4 tilfælde af chondromalacia, 2 tilfælde af osteochondritis dissecans og 1 tilfælde af hypertrofi af plicae alares. Disse 7 patienter frembød symptomer af lignende karakter som symptomerne hos resten af gruppens patienter. De omtalte diagnoser er verificeret under operation, bortset fra det ene tilfælde af osteochondritis dissecans, der kun er røntgenbekræftet.

De 47 af patienterne var enten sero-negative, eller de havde en $SR \leq 12$. Én patient, en mand på 26 år, havde en SR på 20 og ved to undersøgelser sikkert positiv RAT i ledvæske, men frembød ikke tegn til inflammatorisk ledlidelse, og havde haft adækvat traume. Kun hos 3 af materialets patienter var der intraartikulær fraktur i knæleddet, resten havde kun bløddelspåvirkning.

Sygdomsvarighed for TA

Da der gennem operation kan være tale om yderligere et traume forud for aspiration af ledvæske, er der til beregning af »sygdomsvarighed« benyttet afstanden til sidste traume, d. v. s. eventuel operation. Hvis der ikke er opereret, er benyttet det oprindelige traume, og ved osteochondritis dissecans, chondromalacia og hypertrophia plicae alares benyttes de subjektive symptomers fremkomst.

Sammenligningsgruppen artrose (A)

Fra den sammenligningsgruppe, der består af patienter med A, har det været muligt at undersøge ledvæske i 49 (tabel 22) tilfælde og synovialvæv udtaget ved biopsi i 7 (tabel 23) tilfælde.

Artrose materialet består af ialt 51 patienter. Fra 2 af patienterne, hos hvilke der blev udtaget biopsi, kunne der kun aspireres få dråber ledvæske. Prøverne er altid udtaget fra knæled, der klinisk har vist tydelige tegn på artrose med skurren ved bevægelse og mere eller mindre ossøs deformation.

Ingen af gruppens patienter har vist tegn til inflammatorisk ledlidelse, og bortset fra 10 patienter, hvor der har været tale om en polyartrose med affektion af hænderne (Mb. Kellgren), har der hos samtlige patienter kun været affektion af knæled (og eventuelt hofteled, de talokrurale led samt spondylose, idet disse lokalisationer ikke er registreret).

Godt halvdelen af patienterne havde en $SR > 10$ på det tidspunkt, da undersøgelsesmaterialet blev udtaget. I de fleste tilfælde har dette kunnet forklares ved, at de oftest ældre patienter havde en interkurrent sygdom, og hvor man ikke har haft en sådan forklaring, har patienten enten være sero-negativ eller haft en $SR \leq 20$. Bortset fra, at der ved røntgenfoto i enkelte tilfælde har været lettere halisterese, har der ikke været røntgenologiske forandringer forenelige med artrit. Oplysning om sygdomsvarighed stammer fra journalen og i høj grad også fra patientens oplysning.

Sammenligningsgruppen lupus erythematosus disseminatus (LED)

Der er medtaget 62 LED-patienter som sammenligningsgruppe. Det har været et ønske at få indblik i, om relationen mellem ledsymptomerne og det diffuse inflammationspræg, udtrykt gennem AGKT, er forskellig ved RA og LED. Endvidere er undersøgt for nogle laboratoriemæssige forskelle i AGKT's forhold ved RA og LED. Man har anset hudsymptomerne og ledsymptomerne for de mest udprægede og hyppigste kliniske symptomer ved LED. Det har vist sig (se side 222), at LED-patienterne i eget materiale kan udskilles i en gruppe, der domineres af hudsymptomer og en gruppe, der domineres af ledsymptomer. Det er undersøgt, om gruppen, der domineres af ledsymptomerne, står nærmere RA end gruppen, der domineres af hudsymptomerne.

Kliniske forhold ved LED

LED er den mest maligne af bindevævssygdommene, men har ofte så mange fællestræk med RA, at sygdommen kan være vanskelig at skelne fra RA. Efter nogle forff.'s mening kan ses udvikling af én bindevævslidelse under forløbet af

en anden. Således fandt *Bencze & Lakatos* 1963 en eller anden *kombination* hos 60 af 274 patienter (21,8 %) af LED, RA, diskoid LE og Sjögren's syndrom. En sådan betragtning må ses på baggrund af den gængse måde at opfatte differentialdiagnostikken inden for bindevævslidelserne, idet mange klinikere ønsker at få en utvetydig diagnose på journalen. Foruden kliniske er der også histologiske fællestræk mellem de forskellige bindevævssygdomme, som omtalt af blandt andre *Pagel & Treip* 1955.

Hvis man ser mere elastisk på forholdet og vedtager, at der er flydende overgange mellem de sygdomsenheder, der foreløbigt er *opstillet*, bliver det ikke så meget et spørgsmål om at stille eksakte diagnoser. Der bliver i højere grad tale om ud fra forskellige undersøgelsesresultater, at vurdere maligniteten af sygdommen hos en patient med bindevævslidelse.

En forudsætning for at *kunne beskæftige sig med en sygdomsenhed* er dog, at man vedtager kriterier, der kan afgrænse over for andre sygdomsenheder inden for en gruppe. Det er særlig vanskeligt at rubricere patienter, som nærmer sig sygdomsenheden LED. Fra hospitalsafdelingens side har disse patienter ofte måttet nøjes med diagnoser som »LED obs pro« og »collagenose«. Kriterierne for diagnosen LED er konstant blevet modificerede, siden opdagelsen af sygdommen i slutningen af forrige århundrede. *Kaposi* giver i 1872 en ret udførlig omtale af almentsymptomer ved LED. *Kaposi* omtaler svære feberperioder, pleuropneumoni og svært påvirket almentilstand med cerebrale forstyrrelser. Indtil påvisning af LE-celle-fænomenet i 1948 antog man, at lidelsen var meget sjælden og hurtig fatal. Med indførelsen af LE-celle-testen blev der føjet et meget værdifuldt kriterium til den mere eller mindre gode kliniske beskrivelse af LED, og der blev påvist flere tilfælde.

LED er ikke nogen hyppig sygdom, og større patientmaterialer er vanskelige at indsamle. I det følgende skal omtales nogle kliniske arbejder fra de sidste to decennier, der tilsammen behandler mere end 400 patienter. Der har været *enighed om, at led- og hudaffektion er de hyppigste kliniske symptomer*. Kvinder udgør mere end $\frac{3}{4}$ af patienterne.

I et arbejde af *Soffer & al.* 1950 er samlet 14 tilfælde med akut LED. Alle 14 havde ledsymptomer. Næsthypigste kliniske manifestation var karakteristisk sommerfugleerythem, der fandtes hos 7 af patienterne.

Af større og gode kliniske arbejder om LED kan nævnes flere. En stor oversigtsartikel af *Harvey & al.* 1954 omfatter 138 tilfælde, og det konkluderes heri, at den viden, der findes om klinikken for LED, er baseret på retrospektive studier, og at det kun sjældent er muligt at stille diagnosen tidligt ved de lette former. Der spørges i artiklen, om alle tilfælde af LED er fatale, og behandlingens betydning for forståelse af patogenesen understreges. *Harvey & al.* havde en hyppighed på 90 % for arthritis og arthralgier. Hyppigheden var 39 % for »butterfly«-affektion, men hvis hudsymptomer af alle arter tages med, var hyppigheden 85 %.

Hill har i et arbejde fra 1957 omtalt 49 patienter med LED. *Hill* finder, at 45 af de 49 patienter havde ledsymptomer, og at det første sygdomsbillede hos 28 af patienterne ikke kunne skelnes fra RA. Ledsymptomerne hos LED-patienterne inddeler *Hill* i tre hovedtyper, nemlig arthralgier, migrerende polyartrit og kronisk artrit af rheumatoid type.

Ziff & al. 1958 fandt, at 79 % af 24 LED-patienter havde en eller anden ledmanifestation under sygdomsforløbet. Kun 25 % havde deformerende artrit af en karakter, som det ses ved RA.

Fra 1959 findes et større arbejde af *Rupe & Nickel*, der omfatter 100 LED-tilfælde. Der er 34 % mænd, hvilket er en større hyppighed for mænd end sædvanligt antaget. *Rupe & Nickel* skønner, at sygdommen er mere benign end tidligere formodet, idet over halvdelen levede mere end 10 år. *Miescher & al.* 1965 angiver i deres oversigtsartikel, at forskellige forff. har fundet 75–85 % kvinder i deres LED-materialer. *Rupe & Nickel* fandt, at kvinder med »butterfly rash«, universel påvirkning og uden artrit skulle have den dårligste prognose. *Rupe & Nickel* finder korrelation mellem LE-celle-positiviteten og tymol-turbiditets-testen.

Kliniske manifestationer, der forekommer under forløbet af LED omtales af *Miescher & al.* Disse forff. har gennem 3 år observeret 127 patienter i Bellevue Medical Center, New York. Første sygdomstegn var artrit hos 64 og huderuption hos 33. I observationstiden fandtes sommerfugleerythem hos 40 % af tilfældene. Ledaffektion fandtes hos ialt 81 %, heraf havde 40 % transitorisk artrit, 20 % kronisk artrit uden deformitet og 20 % kronisk deformerende artrit. Det kan endelig nævnes, at 98,5 % havde en SR på ≥ 20 mm (*We-stergreen*), og en forøgelse af γ -globulin fandtes hos mere end 80 %. Rheumafaktor blev påvist i ca. $\frac{1}{3}$ af tilfældene.

Hyppigheden af ledsymptomer ved LED er beskrevet i et sovjetisk arbejde af *Nesgovorova* 1966. *Nesgovorova* havde et patientmateriale på 105. Ledsmerter var til stede hos 102 af patienterne, men kun 10 % havde egentlig kronisk polyartrit. Ialt 83 patienter havde objektive ledforandringer under observationsperioden, der varierede fra 1–5 år.

Ætiologien ved LED

Ætiologien ved LED er uklar. Sygdommen synes dog at have baggrund i en genetisk disposition. Dette er blandt andet vist af *Leonhardt* i disputats fra 1964. *Leonhardt* fandt overgangsformer til andre »collagen and autoimmune diseases« og pointerer, at LED ikke er nogen distinkt sygdom, men i højere grad et syndrom med overgange til beslægtede lidelser.

For i eget arbejde at kunne karakterisere de patienter, som indgår i patientmaterialet som »sammenligningsgruppe LED«, har man behandlet to problemer

1. Kriterierne, der er benyttet til afgrænsning af LED
2. Kliniske og laboratoriemæssige fænomener, der kan karakterisere patienterne.

Kriterier ved LED

Det velkendte spørgsmål om den kliniske afgrænsning af LED omtales i 1961 af *Rothfield & al.* på grundlag af en klinisk-laboratoriemæssig undersøgelse af 53 patienter med typisk LED. Forff. skriver »that the present concept of LED may still be too rigid, since it does not take into full consideration the many milder forms of the disease«, og videre hedder det »since the etiology and pathogenesis of LED are unknown, any rigid definition would be premature and might actually lead to a limitation of our understanding of the disease«.

Det er stadig ofte noget af et *temperamentsspørgsmål*, når diagnosen LED stilles. Når man i en situation af denne art ønsker at samle en patientgruppe, er man *nødsaget til at opstille nogle standardbetingelser*, der kan benyttes under indsamlingen. Denne indstilling kan kritiseres, men det betyder, at man kan sammenligne patienter fra forskellige materialer. Om man så vil hæfte en bestemt betegnelse på disse patienter eller ej er underordnet. Så sent som i 1967 pointerer *Bywaters*, at der stadig er en mangel på de diagnostiske kriteriers område. *Bywaters* lægger stor vægt på sufficente diagnostiske kriterier ved LED og berører også problemet omkring den diffuse påvirkning ved klassisk RA.

Det eneste præciserede forsøg på at opstille kriterier for LED må vist siges at være det, der er gjort af *Bywaters & Ansell*, som forelagde følgende kriterier for The Medical Research Council, Collagen Panel, 1952:

- | | |
|--------------------|---|
| A. Obligatory: | An erythrocyte sedimentation rate (E. S. R.) of 20 mm or more in the first hour, estimated by the Wintrobe or Westergreen method. |
| B. Major Criteria: | (1) A rash compatible with S. L. E.
(2) Leucopenia, defined as a white-cell count below 5.000/c.mm.
(3) The demonstration of the L. E. factor in the patient's serum. |
| C. Minor criteria: | (1) Arthralgia or joint effusions.
(2) Serositis.
(3) Fever above 99° F. (37,2° C) twice in 24 hours.
(4) Retinal changes.
(5) Differential agglutination titre (D. A. T.) of $1/16$ or over.
(6) Proteinuria. |

I en rapport fra 1961 fra »The Collagen Diseases and Hypersensitivity Panel« med professor *Sir George Pickering* som chairman hedder det om disse kriterier:

»To qualify for entry to the series a patient must have fulfilled the obligatory criterion plus two or more major criteria, or the obligatory criterion plus one

major and at least two minor criteria. These criteria were adapted on the basis of an analysis of 55 cases of S. L. E. studies by *E. G. L. Bywaters and W. Bauer* (1939, not published), the personal experience of members of The Collagen Disease Panel, and a study of the literature«.

LED-kriterier i eget arbejde

Til indsamling af patienter til eget arbejde er principielt benyttet de samme kriterier som nævnt ovenfor, dog med følgende modifikationer. Leukopenigrænsen, der skønnes at være for høj, er ændret fra 5000 til 3500 hvide blodlegemer pr. cmm. I eget materiale er middeltallet for det minimale leukocyttal 3280 pr. cmm, og det vil sige en værdi, der ligger lidt under den valgte leukopenigrænse. Øjenbaggrundsforandringer er ikke medtaget i bedømmelsen, da undersøgelse for dette fænomen meget sjældent udføres som rutineundersøgelse hos patienter med LED her i landet.

Nedennævnte diagnostiske kriterier er benyttet ved indsamling af patienter til eget LED-materiale.

Major-kriterier:

1. Positiv LE-celle-test ved én eller flere undersøgelser
2. Karakteristisk hudforandring for LED
3. Leukopeni (≤ 3500 pr. cmm)

Minor-kriterier:

1. Ledsymptomer (arthralgier og/eller objektive ledforandringer)
2. Serositis (pleura og perikardium), bedømt ud fra lungestetoskopi og røntgen af lunger samt elektrokardiogram, hjertestetoskopi og røntgen af hjertet
3. Feberperioder
4. Tegn til nyreaffektion, bedømt ud fra serum-kreatinin og proteinuri.

Obligatorisk er $SR > 20$ mm/h (Westergreen).

Der kan således maksimalt være tre major- og fire minor-kriterier.

Afgrænsningen af nogle kliniske og laboratoriemæssige undersøgelser kræver nøjere definition

Tidspunkt for *sygdommens begyndelse*: Det tidspunkt, hvor der fremkom symptomer, som sikkert kan sættes i forbindelse med LED.

I forbindelse med *ledsymptomer* kan der være tale om følgende gradsinddeling:

1. Ingen ledsymptomer af nogen art
2. Kun arthralgier og ingen objektive ledsymptomer

3. Flygtige og/eller lette objektive ledsymptomer
4. Blivende og deformerende ledforandringer.

Hudsymptomer karakteristiske for LED: Herved forstås forandringer i huden svarende til »sommerfuglepartiet« over næseryg og ud på kinderne, der sikkert passer med hudforandringerne ved LED. Eller hudforandringer i det hele taget, der af en dermatolog anses for at være fremkaldt af sygdommen LED.

I litteraturen mangler ofte en præcisering af hvilket resultat af en række undersøgelseresultater, der er udtaget til sammenligning med andre undersøgelser.

På grund af karakteren af LED – med spontane remissioner og forværrelser i sygdomsforløbet, der oftest er af flere års varighed – må det antages at give både et bredere billede og mere standardiserede forhold, hvis man benytter de *mest patologiske laboratorieresultater under sygdomsforløbet* hos den enkelte patient i stedet for de resultater, der stammer fra et bestemt tidspunkt. Dette princip er benyttet i eget arbejde.

Hyppigheden af de diagnostiske kriterier i de forskellige aldersgrupper (tabel 25)

I eget materiale findes en forholdsvis jævn fordeling af patienterne efter alder, d. v. s. en mindre udtalt ophobning under 40 år end i de fleste andre arbejder, der behandler LED.

Det ses af tabellen, at blandt patienter ≤ 20 år findes særlig mange med tre major-kriterier, nemlig 56 %, medens der i de øvrige aldersgrupper findes 13 % med tre major-kriterier. I øvrigt har de fleste patienter to major-kriterier og to minor-kriterier.

I de arbejder, hvor der er benyttet diagnostiske kriterier af samme type som kriterierne i eget arbejde, har hyppigheden af kriterierne hos de enkelte patienter ikke været omtalt. Den særlig store frekvens af tre major-kriterier hos patienter ≤ 20 år kan tages som udtryk for særlig malignitet af sygdommen i denne aldersgruppe. Yderligere fandtes en lidt større dødelighed hos patienter ≤ 20 år ved sygdommens begyndelse (25 % mod 13 % i det øvrige materiale).

Led- respektive hudsymptomer som første symptom i forskellige aldersgrupper

Som tidligere omtalt betragtes led- og hudsymptomer i eget materiale som kardinalsymptomer.

Det kan være af interesse at få indblik i, hvilket af de to *kliniske kardinalsymptomer*, der først viser sig i de forskellige aldersgrupper. Det har vist sig, at

relativt mange unge kvinder har hudsymptomer før ledsymptomer. I øvrigt findes, at 47 patienter (76 %) havde ledsymptomer før hudsymptomer og kun 10 patienter (16 %) havde hudsymptomer før ledsymptomer. Kun 5 af alle patienter, d. v. s. 8 %, havde hverken led- eller hudsymptomer.

Eget LED-materiale

Da LED her i landet er en forholdsvis sjælden sygdom, må det anses for umuligt inden for en rimelig tidsperiode at indsamle et repræsentativt patientmateriale, hvis man vil have personligt kendskab til hver enkelt patient. Derfor har forfatteren kun kunnet følge og udføre klinisk undersøgelse hos 10 af materialets 62 patienter. De benyttede kriterier til afgrænsning og sikring af sygdommen LED er for de øvrige patienters vedkommende alene fremskaffet ud fra hospitalsjournaler.

Patientmaterialet er så godt som udelukkende udvalgt gennem AGKT-kartoteket på Seruminstitutets fysisk-kemiske afdeling og gennem LE-celle-kartoteket samme steds. Alle positive LE-celle-resultater er nøjere eftersporet med journalgennemgang og om muligt gentagelse af seroreaktionerne. LED-patienterne med stadig negativ respektive tvivlsom positiv AGKT samt negativ LE-celle-test kan således have unddraget sig registrering. Registreringen af patienter er sket ud fra sera indsendt fra foråret 1960 til foråret 1963.*)

De opstillede kriterier er opfyldt af 62 patienter, 10 mænd og 52 kvinder, d. v. s. 16 % var mænd.

Eget materiales 62 patienter er sammenlignet (tabel 26) med et LED-materiale, indsamlet efter de oprindelige diagnostiske kriterier for LED (se side 62), i et arbejde fra 1961 fra »The Collagen Diseases and Hypersensitivity Panel«.

Under hensyn til LE-celle-testens betydning for udvalget af patienterne i eget materiale viser to af major-kriterierne (LE-celler og leukopeni) en god overensstemmelse. For to minor-kriterier (arthralgier respektive objektive ledsymptomer og serositis) ses også god overensstemmelse, medens der for hudaffektion samt feber og proteinuri respektive nyreaffektion var stor difference mellem de to materialer.

Det kan tænkes, at de strenge krav til hudlidelsens LED-præg i eget materiale kan forklare størstedelen af forskellen. Yderligere 15 patienter i eget arbejde havde hudforandringer, der ikke kunne kaldes karakteristiske, såsom morbilliformt exanthem, erythema nodosum og nekroser på fingrene; hvis disse 15 blev medtaget, ville 39 patienter (63 %) have haft hudsymptomer.

*) I denne periode har forfatteren haft regelmæssig kontakt med udførelsen af seroreaktionerne AGKT, RAT og LE-celle-test på Seruminstitutet. Disse tre undersøgelsesmetoder blev introduceret i fysisk-kemisk afdeling, Statens Seruminstitut, efteråret 1959.

Kun proteinurier, der ikke kunne stamme fra samtidig pyuri blev medtaget i eget materiale som mål for påvirkning af nyrerne, medens der i materialet fra »Collagen Panel 1961« ikke er omtalt sådanne begrænsninger. I eget materiale fandtes, at kun 5 af 57 patienter havde et serum-kreatinin $> 1,3 \text{ mg}\%$.

Minimale serum-kreatinin har kun hos én patient været kraftigt forhøjet. Af de 5 patienter, som ikke havde serum-kreatinin-undersøgelser, havde de 4 ingen proteinuri, medens der hos én fandtes tydelig proteinuri. Tegn til nyreaffektion blev i øvrigt fundet hos 11 patienter p. g. a. proteinuri, eller histologisk undersøgelse af nyrevæv. Patientmaterialet er således ikke præget af sværere nyrepåvirkning – bedømt efter ovennævnte undersøgelse.

Maksimale tymolværdi fandtes forhøjet hos langt de fleste af patienterne, idet 31 af 41 patienter, hvor undersøgelsen er udført, havde ekstinktion $> 0,15$.

Minimale leukocytal var under den fastsatte grænse på 3500 pr. cmm hos 32 af de 62 patienter, hvilket er i procentmæssig overensstemmelse med det, der angives af »Collagen Panel 1961«.

Minimale hæmoglobinprocent fandtes < 80 hos 48 af de 62 patienter, og hos 15 af disse var værdien < 60 .

Maksimale SR-reaktion er forudsat $> 20 \text{ mm/time}$, idet dette er et obligatorisk kriterium. I øvrigt fandtes ret jævn fordeling mellem 40 og 145 mm/time. Hvis SR tages som udtryk for »akut præg«, har der således været tale om alle grader af aktivitet.

Sygdomsvarigheden var mindre end 1 år hos 29 af patienterne, og kun én havde en sygdomsvarighed på over 10 år. En sådan fordeling passer med, at LED betragtes som en sygdom med kort levetid.

Alder ved sygdommens begyndelse. Der er nogenlunde jævn fordeling mellem 15 og 60 år, dog med ophobning i aldersgruppen 15–26 år. Det foreliggende materiale består altså ikke alene af unge kvinder – en opfattelse, der tidligere har været ret dominerende ved LED.

Patienternes hospitalsdiagnose

Diagnoserne, der er opstillet af hospitalsafdelingerne, har ikke i alle tilfælde ubetinget været LED, selv om de i nærværende arbejde benyttede kriterier har været opfyldt.

Nedenfor er omtalt hospitalsdiagnoserne.

50 med ubetinget LED-diagnose

7 med diagnoserne LED obs pro, kollagenose eller kollagenose obs pro

2 med en hepatitis som hoveddiagnose

Én kaldtes for polyarteritis nodosa, én for polymyositis og én for polyarthritis chronica.

Der har således været ganske god overensstemmelse mellem hospitalsdiagnoserne og diagnoserne stillet efter egne kriterier. De 12 patienter, som ikke fra hospitalernes side ubetinget har fået diagnosen LED, men som efter egne kriterier har kunnet medtages i materialet har alle haft én eller flere positive LE-celle-tests.

Materialets døde patienter (tabel 27)

9 kvinder og 1 mand er døde i den periode (maksimalt 3 år), man gennem hospitalsjournaler har fulgt patienterne. Middellevetiden efter sygdommens begyndelse var for de døde 3,6 år, og gennemsnitsværdien for den maksimale værdi af AGKT var ++.

Ledvæskeundersøgelser

Undersøgelse af ledvæske er medtaget ud fra den betragtning, at ledvæskeforandringer kan tænkes at afspejle ændringer i den rheumatoide organisme som helhed. *Bick* 1930 fandt, at ledhulen er en potentiel kavitet, der er dannet i det embryonale stadium ved opsplittning af mesodermen og derfor helt består af bindevæv.

Normal ledvæske er vanskelig at fremskaffe. Hertil kommer, at mængden under normale forhold er så lille, at det kniber med at gennemføre de ønskede laboratorieundersøgelser. Flere forff. (*Key* 1928 a, *Warren & al.* 1935 a, *Collins* 1936 og *Coggeshall & al.* 1940) har angivet normalværdier for fænomener i ledvæske. Der kan henvises til *Ropes & Bauer's* monografi fra 1953, der er det mest omfattende værk til belysning af dette problem.

Flere fænomener har groft taget samme koncentration i ledvæske og plasma; som eksempel kan nævnes glukose og elektrolytter. Dette gælder derimod ikke for plasmaproteinerne. For normal ledvæske er glukoseværdien ca. 10 mg% lavere end i plasma og p. g. a. makromolekyler i ledvæsken, bevirker Donnan-effekten en lille forskel mellem plasma og ledvæske, hvad elektrolytterne angår. Kontrollen af *proteinsammensætningen i ledvæsken* må anses for at være en hovedfunktion for den normale synovialmembran (*Hamerman & Barland* 1966). *Nettelbladt & al.* 1963 mener, at hyaluronat i synovialvævet spiller en væsentlig rolle for denne funktion, idet hyaluronat »formed a barrier against the free permeability« for plasmaproteiner ind i ledhulen. Efter *Hamerman & Barland* kan den fenestrerede kapillærtype, der er observeret ved elektronmikroskopi af synovialmembranen også have betydning for proteinsammensætningen i ledhulen.

Teknik for ledvæskeundersøgelser

I det følgende omtales den teknik og de forsøg, der har været benyttet i forbindelse med undersøgelserne af ledvæske.

Grundlaget for metoderne i eget arbejde har i nogen grad været de metoder, der er angivet af *Ropes & Bauer* i 1953. Man har foretaget ændringer, så det var muligt, at undersøgelserne kunne gennemføres på et alment centrallaboratorium. Metoden til bestemmelse af hexosaminholdige substanser har ikke været benyttet af *Ropes & Bauer*.

Forsøgene, der er foretaget med ledvæske, er i høj grad udført for at *sikre sig mod fejlkilders påvirkning af undersøgelsesresultaterne*.

Da ledvæskeindsamlingen er foregået over en 5-årig periode, har forskellige laboratorieassistenter været beskæftiget ved arbejdet. Forfatteren har i hele undersøgelsesperioden haft daglig kontakt med den laboratorieassistent, som har arbejdet med ledvæskeundersøgelse.

Nedennævnte områder behandles i dette kapitel:

Udtømmelse af ledvæske.

Behandling af ledvæsken efter udtømmelsen.

Egne undersøgelser af ledvæske:

1. Makroskopisk udseende
2. Formede elementer i ledvæsken
3. Det biofysiske fænomen, viskositet, i ledvæske
4. Den kemiske undersøgelse af ledvæsken.

Udtømmelse af ledvæske

Der har i alle tilfælde i nærværende arbejde været tale om *punktur af knæled*, og proceduren er altid foretaget fra lateralsiden. Man går ind i bursa suprapatellaris, svarende til et punkt ca. 1 cm proksimalt og lateralt for øvre laterale hjørne af patella. Huden desinficeres med spiritus jodii, idet man pensler på et knapt håndfladestort parti rundt om punkturstedet to gange med 2 minutters mellemrum. I reglen benyttes en Wassermannkanyle, men i enkelte tilfælde, hvor der er stort fibrinindhold i ledvæsken, er man nødsaget til at benytte sig af en donorkanyle for at få de store brokker fibrin tømt ud. Man må så vidt muligt undgå at presse på leddet under udtømmelsen, idet man derved kan fremkalde artificiel blødning. For at undgå eftersiven dækkes punkturstedet med hæfteplaster, der okkluderer fuldstændigt.

Ingen af ca. 1000 udførte knæledspunkturer har været kompliceret med infektion eller klinisk hæmarthron.

Behandling af ledvæsken efter udtømmelsen

Ledvæsken udtømmes i to slags glas. Den ene slags glas indeholder kalium-ammonium-oksalat som tørstof, og heri udtømmes ca. 2 ml ledvæske; resten af ledvæsken udtømmes i glas uden tilsætning af nogen art.

Bortset fra enkelte er alle knæpunkturer foretaget af forfatteren.

Glas I med tilsætning af oksalat (vendes grundigt) benyttes til:

1. Den cytologiske undersøgelse
2. Elektroforese.

Glas II uden tilsætning af nogen art benyttes til:

1. Total-kvælstof
2. Hexosaminholdige substanser
3. Relativ viskositet
4. Alkaliske fosfataser
5. Glukosebestemmelse.

Når ledvæsken i glas II har stået ved stuetemperatur $\frac{1}{2}$ time, centrifugeres glasset i 10 minutter ved 3–4000 r. p. m. Herefter afpipetteres over i absolut rene glas, der i forvejen er afmærkede. Hvis prøverne ikke tages i arbejde samme dag, de er aspireret, skal ledvæsken efter centrifugeringen og dekanteringen dybfrys med det samme for at undgå bakterievækst.

Kalium-ammonium-oxalat

Ammonium-oxalat $(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ p. a. 12,0 g

Kalium-oxalat $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ p. a. 8,0 g

Aqua destillata ad 2000 ml

2 ml af opløsningen indtørres i cylinderglas på 10 ml.

Blod til sammenligning med ledvæske udtages i direkte tilslutning til ledvæske-aspirationen.

Almindeligt ved ledvæskeundersøgelser er eksamination for intra- og ekstracellulære krystaller f. eks. urater. *Schumacher* 1966 gør opmærksom på, at krystaller bestående af kalium-ammonium-oxalat, der benyttes som antikoagulans i eget materiale, kan give anledning til forveksling med præformerede krystaller i ledvæsken.

Makroskopisk udseende

Ledvæskens makroskopiske udseende beskrives *straks* efter udtømmelsen.

Man bemærker:

1. *Farven:* ledvæsken er som oftest ufarvet, strågul, orangegul af blodpigmenter eller rød af røde blodlegemer. Overgange forekommer.
2. *Klarheden:* ledvæsken kan bedømmes som krystalklar, let diffust uklar, stærkt diffust uklar evt. med store fibrinbrokker.
3. *Viskositeten:* ledvæsken kan bedømmes som meget viskøs, noget viskøs eller lidet viskøs. Laboratorieassistenten noterer desuden, om der er bundfald af fibrin, *efter* at ledvæsken har stået ca. $\frac{1}{2}$ time ved stuetemperatur.

Ledvæskens makroskopiske udseende har ikke været benyttet i arbejdets beregninger, men skønnes af værdi i den daglige klinik, hvis der rutinemæssigt udtøm-

mes ledvæske i diagnostisk øjemed. Erfaringsmæssigt har det vist sig, at krystal-klar og stærkt viskøs ledvæske næsten altid forekommer ved degenerativ ledlidelse; at stærkt uklar og lidet viskøs ledvæske findes ved inflammatorisk ledlidelse, og at rødfarvet eller orangefarvet, kun let uklar ledvæske forekommer ved traumatiske ledlidelser.

Cytologisk undersøgelse

Det er af stor betydning, at undersøgelsen foretages så hurtigt som muligt. Differentialtællingen kan blive umulig at udføre, fordi de hvide blodlegemer ved henstand degenererer og får pyknotiske kerner.

Der er dels foretaget tælling af røde og dels af hvide blodlegemer for at finde det absolutte tal for disse celletyper. Endvidere er fremstillet to udstrygningspræparater til differentialtælling af forskellige hvide blodlegemetyper i ledvæsken. De væsker, der sædvanligvis benyttes til at fortynde med, når totaltallet for celler skal bestemmes i blodet, kan ikke bruges til ledvæske, da mucinet fældes af eddikesyre. Før prøverne udtages af oksalatglasset, skal ledvæsken blandes grundigt (vendes 30 gange).

Celler under »normale« forhold

Kun få forff. har beskæftiget sig med cellerne i ledvæske under normale forhold. *Coggeshall & al.* 1940 fandt blandt 29 sektionspatienter uden ledlidelse et middeltal på 63 hvide blodlegemer pr. cmm (variation 13–180). Middeltallet for hvide blodlegemer i human ledvæske fandtes lavere end hos andre undersøgte dyrearter. Efter døden forøges celletallet i ledhulen, idet celler vandrer ind fra omgivende væv (*Key* 1928 a). *Key* undersøgte normale celler fra skulderled hos kaniner. *Key* fandt en variation fra 80 til 375 pr. cmm og inddelte i forskellige typer, der kan sammendrages til leukocyter, synoviocyter samt mononukleære celler i øvrigt (herunder makrofager). Til undersøgelsen blev benyttet supravitalfarvning. *Warren & al.* 1935 a fandt også forøgelse af cellerne postmortelt. *Warren & al.* mener, at den variation, der forekommer for celletallet i et bestemt led, bedst kan forklares gennem små påvirkninger af det normale led – såsom småtraumer. Man kunne tænke sig, at leukocytose i blodet slog igennem til ledvæsken. *Warren & al.* 1935 b fandt, at variation i blodcytologien ikke ændrer den cellulære sammensætning i normal ledvæske.

Davies 1945 undersøgte celler i ledvæske fra dyr. Denne forf. mener, at røde blodlegemer normalt ikke forekommer i ledvæske. *Davies* angiver dog, at der let sker blødning ind i ledkaviteten, og at dette skyldes den rigelige vaskularisation i synovialmembranen.

P. g. a. vanskeligheden ved at skaffe sikkert normal human ledvæske er undersøgelse af ledvæske udtaget postmortelt stadig af betydning.

Tælling af røde og hvide blodlegemer (absolutte talværdier)

Der fortyndes i forholdet 1:10 med en kombineret fortyndings- og farvevæske, man har fundet egnet.

Metylviolet mg 25

Fysiologisk saltvand ad g 100

Tællingen af røde og hvide celler foregår i samme tællekammer – først tælles den ene og dernæst den anden slags celler. Som tællekammer benyttes Bürker-Türks tællekammer. Man tæller i fem af de store felter à 1 mm²; tre felter til den ene side af »grøften« og to felter til den anden side af »grøften« for at sikre sig, at fordelingen er ens. Når N er antallet af talte celler, og der er fortyndet i forholdet 1 : 10, vil antallet af røde eller hvide celler pr. cmm være = $N \times 20$. Røde blodlegemer indgår ikke i beregningerne i eget arbejde, men kan være af betydning ved differentialdiagnostiske overvejelser.

Differentialtælling af hvide blodlegemer

Udstrykningspræparaterne fra oksalatglasset fremstilles ved udstrykning med slebne objektglas. Efter lufttørring fikseres i metylalkohol i 5 minutter og derefter farves a. m. Giemsa i 10–15 minutter (Giemsa-farvevæske fremstilles af Giemsa-farveopløsning ved fortynding 1 : 10 med Nyfeldt's stødpude, pH = 6,5).

Følgende celletyper har man *forsøgt* at adskille (se fig. 1):

1. Polymorfnukleære leukocytter
2. Små lymfocytter
3. Øvrige monocytære celleelementer.

I nærværende arbejde var det dog – som omtalt nedenfor – ikke muligt at skelne *sikkert* mellem mere end to cellegrupper, nemlig de polymorfnukleære celler og de mononukleære celler som helhed.

Tydelige *små lymfocytter* med rund, mørk kerne og lille bræmme af basofilt cytoplasma er ikke vanskelige at kende; men der synes – som anført af *Vojtíšek* 1962 – at forekomme overgang til monocytter.

Store monocytære elementer findes dels som celler, der kan anses for at være frie synoviocytter og dels som store mononukleære celler, der har rigeligt basofilt cytoplasma og en stor, løst struktureret, nyreformet eller oval kerne.

De *polymorfnukleære celler* er oftest af normalt udseende. Det er dog hyppigt at finde degenerative tegn. Der kan være hypersegmentering og ved farvning a. m.

Giensa 5–10 stærkt mørke, af hinanden uafhængige kugler i cytoplasmaet i stedet for kærnefiguren. Desuden kan ses en udfladning af kærnen, der næsten kan få kugleform og i nævnte farvemethode minde om et rosa slør.

Forsøg til vurdering af sikkerheden ved celletælling

Prøven, der benyttes til den cytologiske undersøgelse udtages normalt i begyndelsen af ledvæskeudtømmelsen. Der er foretaget en bedømmelse af eventuelle systematiske fejl ved celletælling som følge af variation i udtagelsestidspunktet for prøverne. Derfor er der for 30 ledvæsker udtaget en prøve i begyndelsen og en prøve i slutningen af ledvæskeudtømmelsen. Da tælling udført af *forskellige laboratorieassistenter* kan tænkes at influere på resultaterne, har man i dette undersøgelsesprogram ladet to laboratorieassistenter tælle såvel ved bestemmelse af totalcelletal for hvide blodlegemer som ved differentialtællingen.

Totalcelletal (hvide blodlegemer). 95 %-sikkerhedsgrenserne er bestemt til 57–176 % af det observerede antal.

Differentialtællingen (hvide blodlegemer). Der er udført differentialtælling på 100 celler. Den minimale forventede varians er $100 \times h \times (1 \div h)$, hvor h er hyppigheden. For granulocytællingerne findes en varians på ca. 140 % af den minimale. For gruppen små lymfocytter og for gruppen øvrige monocytære cellelementer findes varianser på 250 % af den minimale.

Det gælder for både totaltallet og differentialtællingen, at der ikke er nogen systematisk forskel for resultaterne fra de to glas.

Diskussion af cytologisk undersøgelse

Som omtalt af *Vojtišek* har cellemorfologien for de hvide blodlegemer i ledvæske været ret upåagtet, idet biokemiske og immunologiske metoder i flere år har domineret billedet. *Vojtišek* har mikroskoperet på det nedcentrifugerede, idet der først var centrifugeret 10 minutter ved 1000 r.p.m. *Vojtišek* opdeler i 1. ekssunderede elementer, d. v. s. elementer fra blodet, 2. elementer, der stammer fra synovialmembranen samt 3. fagocyterende celler. Efter denne inddeling angiver *Vojtišek* at kunne skelne mellem mere end 20 forskellige celletyper.

I egne præparater er iagttaget flere forskellige celletyper (fig. 1). Imidlertid har der som anført været for dårlig reproducerbarhed til en uddifferentiering af de mononukleære celler. Årsagen synes at være vanskelighed med at få placeret de af *Vojtišek* omtalte overgangsformer mellem lymfocytter og monocytter.

Man har ikke tidligere set undersøgelse af reproducerbarheden ved celletælling i ledvæskens.

Relativ viskositet

Rheologiske studier er af afgørende betydning for udforskning af ledfunktion (White 1964). Der er uden tvivl adskillige mediko-tekniske forskningsopgaver i forbindelse med leddenes rheologiske forhold. En viskositetsmåling in vitro giver kun noget af sandheden om dette problem. En simpel viskositetsmåling er dog medtaget i eget arbejde som forsøg på karakterisering af den patologiske proces i ledvæsken.

En lang række metoder til kvantitativ bestemmelse af viskositeten i ledvæske har været omtalt i litteraturen. Metoderne har givet modstridende oplysninger, selv om hovedindtrykket er, at den normale ledvæske er meget viskøs.

Ostwald's pipette er benyttet omend ved forskellig temperatur af *Robertson & al.* 1940 og *Ragan* 1946. *Castor & al.* 1966 benytter også – som det er tilfældet i eget arbejde – en Ostwald-pipette med et volumen på 3 ml. Til viskositetsundersøgelse bruger *Castor & al.* ledvæske, der er fortyndet med buffer, og forff. arbejder med begrebet »intrinsic viscosity«.

I øvrigt har der i arbejder, der beskæftiger sig med rheologiske studier, været anvendt flere forskellige udstyr til bestemmelse af viskositeten i ledvæske. Da det ofte drejer sig om små mængder ledvæske, har det betydning at kunne benytte et viskosimeter med lille volumen. *Milton & Kling* 1956 beskriver et kapillærviskosimeter til dette formål.

Ragan 1946 har vist, at viskositeten i normal ledvæske nedsættes ved fortynding med fysiologisk saltvand. Ledvæsker med høj viskositet initialt viser et udtalt fald i viskositeten ved minimal fortynding. *Ragan & Meyer* 1949 viste, at afsættes den turbidimetriske målte hyaluronsyrekoncentration over for logaritmen til relative viskositet i et koordinatsystem, fremkommer en ret linie, der går gennem diagrammets nulpunkt. Den rette linie fremkommer både for normale ledvæsker og patologiske ledvæsker med nedsat viskositet. *Ragan & Meyer* vurderer polymerisationsgraden af ledvæskens hyaluronsyre ved hjælp af kvotienten:

$$\frac{\text{Logaritmen af viskositeten}}{\text{hyaluronsyrekoncentrationen}}$$

Ragan & Meyer fremhæver, at man ikke kan nøjes med at benytte viskositeten alene som indeks for hyaluronsyrekoncentrationen eller polymerisationen af mukopolysakkariderne. Dette resultat er specielt fremkommet på grundlag af den iagttagelse, at selv en lille tilsætning af fortyndingsvæske giver et udtalt fald i viskositeten. Viskositeten af det isolerede hyaluronat er langt mindre end for den væske, hvorfra det er isoleret. En tilfredsstillende forklaring på dette resultat savnes, men det kan måske skyldes kompleksdannelse med ledsagende proteiner i ledvæske (*Meyer* 1947).

Sundblad 1953 benytter bestemmelse af »intrinsic viscosity«. Begrebet »intrinsic

viscosity« må opfattes som en egenskab ved den substans, der er ansvarlig for ledvæskens viskositet uafhængig af substansens koncentration. *Sundblad* finder denne størrelse mindre variabel end relativ viskositet. *Sundblad* angiver, at bestemmelsen af »intrinsic viscosity« er en pålidelig metode til at vise forandringer i polymerisationsgraden for hyaluronsyre i patologiske ledvæsker. *Sundblad* fandt videre, at hyaluronsyrekoncentrationen og relativ viskositet varierede meget inden for alle ledvæsketyper, hvorfor disse undersøgelser i det store og hele er af begrænset værdi til at differentiere mellem de forskellige grupper. I forbindelse med undersøgelserne fandt *Sundblad*, at der var meget højere viskositet pr. koncentrationsenhed i normal ledvæske sammenlignet med opløsninger af isoleret hyaluronat. Forf. mener, at dette udelukkende kan skyldes højere middelpolymerisation af de naturligt forekommende polysakkarider.

I deres store arbejde fra 1953 om ledvæskeundersøgelser ved ledsygdomme, benytter *Ropes & Bauer* bestemmelse af relativ viskositet ved hjælp af et Hess-viskosimeter eller Ostwald's viskositetspipette. *Ropes & Bauer* undersøgte den relative viskositet ved 38° C blandt 22 tilfælde, hvor *ledvæsken* var *udtaget post mortem*, og hvor der ikke var tegn til eller havde været symptomer på ledlidelse – *gennemsnitsværdien* var 235 (men med variationen 5,7–1160). Blandt 21 tilfælde med RA og effusion mellem seks uger og ét år fandtes en middelværdi for relativ viskositet på 8,9 (variation 2,8–46); blandt 21 tilfælde med varighed over ét år var middelværdien 14,5 (variation 3,7–43). *Ropes & Bauer* finder særlig udtalt mangel på proportionalitet mellem viskositet og mucinindhold (bestemt ved mucin-glukosamin) i de ledvæsker, hvor der ud fra eddikesyrepræcipitat skønnes at være størst mucinnedbrydning.

Relativ viskositet er i *egent arbejde* benyttet til at give et skøn over inflammationens styrke i den lokale ledaffektion. Selv om man ikke kan vente proportionalitet mellem den relative viskositet og indholdet af mucin, vil man til klinisk brug kunne få et udtryk for mucinindholdet i ledvæsken gennem den relative viskositet (se side 83).

Metodik for relativ viskositet

Ledvæskens relative viskositet = viskositeten i forhold til destilleret vand.

Det er væsentligt, at man sikrer sig, at der ikke findes fibrinklumper i den benyttede ledvæske. Fibrinklumper kan stoppe pipetten.

Til undersøgelsen er benyttet *Ostwald's viskositetspipette* med et rumfang på 3 ml. Derfor er 3 ml centrifugeret ledvæske nødvendig til undersøgelsen.

I en stor beholder i viskositetspipettens ene gren afpipetteres 3 ml ledvæske. Viskositetspipetten og de øvrige glassager, der benyttes, anbringes herefter i varmeskab ved 37° C for at forvarme i 30 minutter. Efter opvarmningen suges ledvæsken op til et mærke over en lille beholder i pipettens anden gren. Den tid, det tager væskeoverfladen at bevæge sig fra mærket over beholderen til mærket neden for beholderen er »udløbstiden«, der måles med stopur. Pipetten skal stå lodret i varmeskabet.

Beregning:

$$\frac{\text{Udløbstiden i minutter for ledvæsken} \times 60}{\text{udløbstiden i sekunder for destilleret H}_2\text{O}} = \text{relative viskositet}$$

Pipetten skal renses omhyggeligt med destilleret H₂O straks efter brugen.

Ekperimentelle undersøgelser med viskositetsbestemmelse

For at undersøge, hvad der in vitro kan nedsætte den relative viskositet, har man udsat ledvæsken for forskellige påvirkninger. Disse påvirkninger har været af en sådan karakter, at man samtidig fik indtryk af mulige fejlkilder ved praktisk laboratorieundersøgelse.

1. Opbevaring ved minus 25° C i lang tid
2. Fem gange optøning og dybfrysning
3. Påvirkning med hyaluronidase.

Ad 1 og 2. Ved ledvæskeundersøgelse i den daglige rutine kan der blive tale om dybfrysning og bestemmelse af relativ viskositet senere end aspirationsdagen.

Viskositet efter opbevaring

For 35 ledvæsker er bestemt relativ viskositet før og efter 21–1010 dages opbevaring ved minus 25° C. Resultatet har været (tabel 28), at ved opbevaring indtil ca. 200 dage sker der ingen ændring i den relative viskositet. Mellem ca. 200 og 300 dage foreligger ingen ledvæsker. Ved opbevaring i mere end ca. 300 dage skønnes der at være sikker nedsættelse af viskositeten; især synligt for de ledvæsker, der fra begyndelsen har høj viskositet.

Robertson & al. 1940 fandt, at viskositeten for patologiske ledvæsker bevarede efter dybfrysning gennem uger under sterile forhold. Opbevaring ved plus 2° C gav ingen ændring i »intrinsic viscosity« ved opbevaring op til 468 dage i en undersøgelse foretaget af Stafford & al. 1964.

Viskositet efter nedfrysning og optøning

Fem gange gentaget nedfrysning og optøning over et par døgn er en forholdsvis fredelig fysisk påvirkning. 25 ledvæsker har været udsat for dette. Resultatet blev (tabel 29), at der kan anes en lille viskositetsnedsættelse, men langt fra af den størrelsesorden, som en inflammation kan præstere.

Hyaluronidasens virkning på viskositeten

Ad 3. Til egen undersøgelse med papirelektroforese spaltes mucinet med hyaluronidase. Man må sikre sig, at denne nedbrydning er tilstrækkelig. 15 ledvæsker med forskellig præformeret viskositet (3–46) er påvirket med hyaluronidase (Invasin) på samme måde, som det har været tilfældet ved forberedelse af ledvæske til papirelektroforese (se side 90). Resultatet for relativ viskositet efter *hyaluronidasepåvirkningen* blev en værdi på 1 eller 2. D. v. s. at den *viskositetsfremkaldende substans er helt nedbrudt* ved denne proces og kraftigere, end det som oftest sker ved inflammation.

Forsøg over nedbrydning af mucinet i ledvæske med enzym blev udført i 1940 af *Robertson & al.*, som benyttede »mucinase« isoleret fra kulturer med *clostridium perfringens*. *Robertson & al.* konstaterede, at »mucinase causes loss of viscosity of solutions of synovial fluid mucin«. En anden måde at nedbryde hyaluronsyre på blev undersøgt af *Pigman & al.* 1961. *Pigman & al.* påviste depolymerisering in vitro af hyaluronsyre ved tilstedeværelse af ilt og »reducerende agentia«, såsom ferro-ionen og ascorbinsyre. *Pigman & al.* antog, at reaktionen (»oxydative–reductive depolymerization«) kan kontrollere vævspermeabiliteten in vivo og spille en rolle i artritprocessen.

Diskussion af viskositetsundersøgelse

De resultater, der er opnået i eksperimenterne, viser, at viskositetsbestemmelse udmærket kan foretages efter, at ledvæsken har været dybfrosset i lang tid.

Den nedbrydning respektive manglende opbygning, der foregår under inflammationsprocessen, er af en ganske anden, gennemgribende karakter end det, der sker i forsøg 1 og 2. Derimod giver hyaluronidasepåvirkning en fuldendt nedbrydning af den viskøse substans.

Nedbrydningen af mucin, som det sker gennem inflammationsprocessen, skønnes at være af samme natur, omend mindre udtalt, som en hyaluronidasepåvirkning.

Flere forff. har beskæftiget sig med »modelforsøg« til belysning af viskositetsforholdene i ledvæske (*Robertson & al.* 1940, *Ragan* 1946, *Meyer* 1947, *Pigman & al.* 1961 og *Stafford & al.* 1964).

Hexosaminholdige substanser

Hexosamin forekommer stærkt udbredt i det dyriske legeme især som komponenter i plasmaproteiner og vævets mukopolysakkarider. Niveauet for hexosamin i blodplasma forøges ved stress, og det samme gælder i væv ved lokalt stress (*Boas*

1959). Bestemmelse af *hexosamin* i forskellige biokemiske substanser kan på forhånd anses for at give oplysninger af patogenetisk værdi ved RA. Såvel »mucinerne« i ledvæsken og nogle af deres nedbrydningsprodukter, som glykoproteiner (se nedenfor om inddeling af hexosaminholdige substanser), spiller en væsentlig rolle ved de reumatiske sygdomme. En væsentlig del af grundsubstansen består af hexosaminholdige substanser. Da der ved forskellige gigtsygdomme foregår store forandringer i bindevævet, kan man vente at få et udtryk for disse reaktioner ved hjælp af hexosaminbestemmelse i to legemsvæsker, ledvæske og serum.

Trods de seneste års store arbejde for at udforske mukopolysakkaridernes kemiske og fysiske egenskaber, er det alligevel stadig vanskeligt at give nøjagtige definitioner og afgrænse de forskellige substanser over for hinanden. En række arbejder omhandler mukopolysakkarider i ledvæske, og vanskelighederne er også store her, hvor mucin (eller »muciner«) er tilblandet.

Inddeling af hexosaminholdige substanser

En stor forsker på området, *Meyer* 1945, definerer *mukopolysakkarider som polysakkarider, der indeholder hexosamin*.

At de hexosaminholdige substanser ikke i alle tilfælde er veldefinerede og dermed ikke velafgrænsede over for hinanden resulterer i, at der ikke findes nogen almen akcepteret terminologi, der repræsenterer forbindelserne mellem protein og hexosaminholdigt kulhydrat. *Flere forff. benytter deres egen inddeling* (*Meyer* 1953, *Morgan* 1953 og *Winzler* 1955). *Schubert* 1961 fremhæver den store forvirring, der hersker vedrørende nomenklaturen for animalske polysakkarider og foreslår betegnelsen *protein-polysakkarider* med angivelse af dyreart, organ og væv, hvorfra de stammer. Dette forsøg på at modvirke generalisering må dog vist anses for at være for besværligt.

De sure mukopolysakkarider adskiller sig fra de neutrale ved foruden hexosamin også at indeholde en uronsyre, og de har en nær tilknytning til bindevævet grundsubstans. Om »mucus« skriver *Jakowska* så sent som i 1963: »Many questions, however, remain unanswered today due to the lack of understanding of the nature of mucus itself, the cellular processes regulating its production, and the many important roles that mucus appears to perform in various species of animals«.

Som omtalt på de kommende sider, er der på grundlag af syrefældninger i eget arbejde inddelt i: 1. Total-hexosamin (T-H), 2. »mucin«-hexosamin (M-H), 3. hexosaminholdige glykoproteiner (G-H), der fældes med 10 % trikloreddikesyre (TCA) og 4. ikke-syrefældeligt hexosamin (i.s.f.h.). Det er et forsøg på, uden rådighed over institutapparatur, at grovinddele hexosaminholdige substanser i ledvæske således, at det bliver muligt på klinisk baggrund at nærme sig dette vanskelige emne.

Tidligere overvejelser over mucin og glykoprotein i ledvæske

Til belysning af inflammationen ved RA har det været af interesse for forskellige forff. at få kendskab til problemer som ledvæskemucinets polymerisation, produktionsstedet for mucin og synovialmembranens gennemtrængelighed for glukoproteiner.

Mucin

Tilstanden for hyaluronat i den native ledvæske er undersøgt af *Sandson & Hamerman* 1962, som fandt, at hyaluronat i normal ledvæske er fast bundet til 2 % protein. *Sandson & Hamerman* benyttede betegnelsen *hyaluronatprotein* til dette produkt. Isolationen af produktet skete ved en kombination af ultrafiltration og adsorption, men et lignende produkt fik de frem ved zoneelektroforese ved pH 5,4 og adsorption. Hyaluronat har en molekylvægt omkring 1.000.000. I en oversigtsartikel af *Balazs* 1958 sammenlignes molekylvægten af hyaluronsyre fra bovin ledvæske, human ledvæske fra patienter med RA, human corda umbilicalis og hanekam. Der findes ikke signifikant forskel i molekylstørrelserne. *Ogston & Stanier* 1952 har ved gentagne ultrafiltrationer af bovin ledvæske fremstillet et hyaluronat med 25 % protein. Ved senere undersøgelser af *Ogston & Sherman* 1959 viste det sig dog, at mere end 65 % protein i dette produkt kunne fjernes gennem trypsinfordøjelse.

De substanser, der under betegnelsen »mucin« er fremstillet med forskellig teknik, kan således være tilblandet forskellige mængder protein. Ved at overholde en bestemt teknik, må man dog kunne tillade sig at sammenligne resultater, der opnås for forskellige ledvæsker, så det bliver muligt at få et indtryk af patologiske faktorerers indflydelse på »mucin«.

Den karakteristiske ledvæskekomponent – synovialmucin – blev først isoleret fra ledvæske i 1846 af *Frerichs*, som benyttede præcipitation med eddikesyre. *Frerichs* beskrev den elementære kemiske sammensætning, herunder tilstedeværelse af protein og en kulhydratkomponent. *Frerichs* viste, at opløsningen havde høj viskositet.

Stafford & al. 1964 angiver middelhyaluronsyrekoncentrationen efter fældning med 5 % eddikesyre og finder den ca. $\frac{1}{6}$ så stor ved RA som hos normale (hvor værdien angives = 410 mg⁰/₁₀₀); forff. gør samtidig opmærksom på, at den er ca. dobbelt så stor i ledvæske fra levende normale som i ledvæske udtaget fra normale post mortem. *Stafford & al.* fandt ingen korrelation mellem hyaluronsyrekoncentrationen i ledvæske og den kliniske status ved RA.

Glykoprotein

Elektroforetiske undersøgelser af hexosaminholdige glykoproteiner i serum og ledvæske er foretaget af flere. *Neuhaus & Létzring* 1958 undersøgte problemet hos normale okser og fandt forøgelse af hexosaminindholdet i ledvæske i forhold til serum i α - og β -fraktionerne, men ingen forskel i γ -området. Ud fra undersøgelser af *Vasilescu & al.* 1965 må det antages, at en væsentlig del af glykoproteinet hos rotter dannes i leveren. *Nettelbladt & Sundblad* 1961 undersøgte perkloreddikesyre (PCA)-opløselige proteinfraktioner i serum og ledvæske. I 1959 anførte *Nettelbladt & Sundblad*: »Indholdet af PCA-opløselige glykoproteiner er meget højt i synovialvæske både ved RA og osteoarthritis«.

Egen metode til uddifferentiering af hexosaminholdige substanser i ledvæske

Teknikken er i nogen grad udarbejdet på grundlag af den redegørelse for bestemmelse af »total mucopolysaccharide« i ledvæske ved bestemmelse af »hyaluronate as uronic acid«, der er offentliggjort af *Bole* i 1962. Med trikloreddikesyre (TCA) og kogende vandbad præcipiteres proteinerne og ved at bestemme uronsyreindholdet i supernatanten, får *Bole* et udtryk for »total mucopolysaccharide«.

Princip

1 % eddikesyre fælder »mucin« i ledvæske, jvf. »Ropes test«, der bedømmes ved dråbevis tilsætning af eddikesyre til ledvæske (*Jessar & al.* 1960).

Ved sygdomme, hvor »mucin« depolymeriseres i ledvæsken, kan man tænke sig en så stærk nedbrydning af »mucin«, at nedbrydningsprodukterne ikke kan fældes af 1 % eddikesyre. I eget arbejde er benyttet et fældningsprincip, hvor der indgår *to syrer med forskellig fældningsevne til samme ledvæske*. En A-fældning, hvor der kun er fældet med 10 % TCA, der ikke fælder »mucoprotein« (*Greenspan* 1955) og en B-fældning, hvor der først fældes med 1 % eddikesyre og dernæst med 10 % TCA.

Der benyttes en *fortyndet ledvæske – 1 del ledvæske til 19 dele destilleret vand* – til syrefældningerne. I en ufortyndet ledvæske ville TCA »rive mucinet med« sammen med de øvrige proteiner.

For at sikre sig, at 1 % eddikesyre ikke fælder substanser fra serum, hvor man ved, der ikke findes »mucin«, er benyttet tilsætning af 1 % eddikesyre til 20 forskellige sera. Den eneste patient, hvis serum gav let uklarhed, havde gulsot.

Fældning med 1 % eddikesyre. Hyaluronsyre fældes fra ledvæske som et salt, således at de øvrige proteiner forbliver opløste. Når en sådan fældning foretages med eddikesyre, kan gentagne opløsninger og repræcipitationer befri hyaluronsyremassen for uønskede proteiner (*Ropes & al.* 1947).

Fældning med 10 % TCA. 10 % TCA fælder derimod ikke-hexosaminholdige proteiner samt glykoproteiner, men ikke mucinerne.

Der skelnes i eget arbejde mellem fire hexosaminholdige størrelser:

1. *Total-hexosamin* (T-H), der indeholder hexosamin fra samtlige hexosaminholdige bestanddele i ledvæsken
2. »*Mucin*«-*hexosamin* (M-H), der indeholder hexosaminen i de substanser, der ikke fældes af 10 % TCA, men af 1 % eddikesyre (d. v. s. udfældning ved en pH-værdi på 3,1)
3. *Ikke-syrefældeligt hexosamin* (i.s.f.h.), d. v. s. hexosaminindholdet i supernatanten, der fremkommer efter fældning først med 1 % eddikesyre og senere med 10 % TCA
4. *Glykoprotein-hexosamin* (G-H), der fældes med 10 % TCA; herunder hører proteinbundne polysakkarider bortset fra »muciner«.

Metodik

A-fældningen. Til 3 ml ledvæskefortynding sættes 3 ml 20 % trikloreddikesyre (TCA) i et spidsglas. Blanding ved omrystning med utildækket munding af glasset. Opvarmning på kogende vandbad i 10 minutter. Afkøling. Centrifugering ved ca. 5000 r. p. m. Herefter udtages 4 ml af supernatanten, og disse 4 ml hydrolyseres med 2 ml 3 n HCl på samme måde som de 100 μ l ledvæske ved den sædvanlige hexosaminbestemmelse. Det medfører, at den sædvanlige udregning kan benyttes, idet der i de 4 ml af supernatanten findes substans fra 100 μ l ledvæske.

B-fældningen. Til 1 ml ledvæske sættes 9 ml destilleret vand og dernæst 10 ml 2 % eddikesyre. Dette står natten over ved plus 4° C. Centrifugering i 10 minutter ved 5000 r. p. m.

Til 3 ml af supernatanten sættes 3 ml 20 % TCA, og proceduren føres videre som under A-fældningen.

Udregningen for de fire hexosaminholdige substanser har været foretaget på nedennævnte måde:

T-H = det samlede indhold af hexosamin i ledvæsken

M-H = hexosamin i supernatanten fra A-fældningen minus hexosamin i supernatanten fra B-fældningen

I. s. f. h. = hexosamin i supernatanten fra B-fældningen

G-H = total-hexosamin minus hexosamin i supernatanten fra A-fældningen.

Forsøg med egen metode til uddifferentiering af hexosaminholdige substanser

1. Hyaluronidasepåvirkning af mucinfraktionen.

For at sikre sig, at det påviste mucin-hexosamin tilhører en substans, der spaltes af hyaluronidase, er uddifferentieringsmetoden benyttet til prøver fra 10 forskellige ledvæsker, dels før og dels efter påvirkning med hyaluronidase (Invasin). Det ses af tabel 30, at der i alle tilfælde på nær ét sker en reduktion af den fraktion, der fældes med 1 % eddikesyre til 0 eller meget nær 0. *Den påviste substans må efter dette anses for at indeholde hyaluronsyre.* Nøjere diskussion af terminologien på dette felt ligger uden for et klinisk arbejdes rammer.

2. Reproducerbarhed for bestemmelse af hexosaminholdige substanser.

Med henblik på dette er foretaget dobbeltundersøgelse ofte med nogle dages mellemrum. Uafhængigt af indholdet for total-kvælstof (T-N) (jvf. tabel 31) ses, at der blandt 14 ledvæsker kun i to tilfælde findes en forskel på mere end 5 mg% for mucin-hexosamin.

Efter dette resultat *skønnes den udarbejdede metode til bestemmelse af »mucin-hexosamin« i ledvæske at være tilstrækkelig reproducerbar til at benytte i klinikken.*

»Normalværdier« for hexosaminholdige substanser i ledvæske

Det er, som anført, vanskeligt at fremskaffe ledvæske fra levende, normale mennesker. Til at belyse spørgsmålet om hexosaminholdige fraktioner i et »normalmateriale« har man derfor været henvist til et *sektionsmateriale*.

I 29 tilfælde har det været muligt at fremskaffe tilstrækkelig mængde ledvæske fra knæled. Efter ledvæskeaspiration har man altid åbnet ledkaviteten for at sikre sig, at der ikke var tale om patologiske forandringer bortset fra højst små degenerative bruskforandringer. Det blev snart klart, at der i adskillige tilfælde, hvor anamnese, laboratorieundersøgelser og objektiv ledundersøgelse ikke havde givet grundlag for ledlidelse, dog fandtes makroskopisk patologiske forandringer for brusk, ledkapsel eller ledvæske, når knæet var åbnet. En lignende iagttagelse er gjort af *Coggeshall & al.* 1940, som for at opnå 29 egnede knæledsvæsker til celleundersøgelse måtte undersøge 185 knæledsvæsker fra sektionsmateriale. Det har i eget arbejde været nødvendigt at aspirere og undersøge et par hundrede knæled for at opnå ledvæske fra de 29, der kunne benyttes (tabel 32).

Ødem på crura har vist sig at have betydning for de opnåede resultater. I 10 af de 29 tilfælde var der ødemdannelse på crura. Viskositeten var meget høj, når der ikke var ødem på crura. Viskositeten kunne være så høj, at den gelatinøse ledvæske ikke kunne komme ind i viskosimetret. Det passer med resultatet for ledvæske fra sektionsmaterialet udtaget af *Coggeshall & al.*, som fandt udtalt viskosi-

tet. Der er i det væsentlige fuldstændig ensartede forhold i grupperne med og uden ødem bortset fra mucinindholdet. En præmortel ødemophobning i synovialmembranen kan tænkes at hæmme produktionen af mucin specifikt. De opnåede værdier i sektionsmaterialets gruppe uden ødem anses for at være så nær *normalværdier* for ledvæske, som det er muligt at komme med det materiale, der er til rådighed.

En patient med cancer mammae med metastaser havde værdien 0 mg⁰/₀ for mucin-hexosamin og værdien 75 mg⁰/₀ for ikke-syrefældeligt hexosamin. En så fuldstændig nedbrydning af mucin er ikke observeret blandt de inflammatoriske ledlidelser.

Normalserum er benyttet til at undersøge for *total-hexosamin*. Der blev benyttet serum udtaget i to perioder med et års mellemrum fra bloddonorer. Middelværdien for 18 kvinder var = 102 mg⁰/₀ (variation 70–134) og for 36 mænd = 107 mg⁰/₀ (variation 80–148). *Palmer & al.* 1937 fandt, at hexosaminindholdet i serum fra normale varierede mellem 90 og 130 mg⁰/₀. Normale værdier for serumglukosamin varierede i et arbejde af *West & Clarke* 1938 mellem 76 og 110 mg⁰/₀ (ud fra 180 bestemmelser). Serum fra 43 bloddonorer er undersøgt for glykoprotein med egen metode til uddifferentiering af hexosaminholdige substanser. Middelværdien fandtes til 79 mg⁰/₀ (variation 49–120).

Sammenligning af viskositet og mucin-hexosamin (M-H)

I fig. 2 er M–H, som udtryk for mucinindholdet, tegnet op over for den relative viskositet. Dette er foretaget efter samme princip, som er benyttet af *Ragan & Meyer* 1949, idet logaritmen til relative viskositet afsættes ud ad ordinataksen og koncentrationen af M–H afsættes ud ad abscisseaksen. *Ragan & Meyer* benytter ikke koncentrationen af M–H, men koncentrationen af hyaluronsyre. Når man regner med en »blindværdi« for relative viskositet på 4, findes en relation mellem viskositet og M–H af samme art, som *Ragan & Meyer* fandt mellem viskositet og hyaluronsyre. Relativ viskositet på 4, trods manglende indhold af M–H i ledvæsken, kan nok tilskrives små udfældninger i den centrifugerede ledvæske.

Fig. 2 er fremstillet ud fra resultaterne, der blev opnået i det mere begrænsede materiale, hvor der blev foretaget uddifferentiering af hexosaminholdige substanser gennem syrefældninger. I selve ledvæskematerialet (materiale II) er kun undersøgt for relativ viskositet og ikke for M–H. Relativ viskositet kan betragtes som repræsentant for M–H, når relativ viskositet indgår i de senere i afhandlingen omtalte beregninger. Forskelle i relativ viskositet må anses for at afspejle både koncentrations- og polymerisationsforskelle for mucinet.

Hexosaminbestemmelse

Den af *Elson & Morgan* i 1933 beskrevne metode til påvisning af hexosaminer er ofte modificeret af de forff., som har benyttet den. Ændring af flere faktorer påvirker resultatet af hexosaminbestemmelsen. *Boas* 1953 gør opmærksom på, at temperaturen for acetyleringen, saltkoncentrationen og neutralisation er kritiske størrelser.

Til alle forsøg og til langt de fleste ledvæskeundersøgelser er benyttet nedenævnte fremgangsmåde, der er en let modificeret metode efter *Boas*. Der er dog ikke benyttet resiner (Dowex 50) til adskillelse af hexosaminerne fra de uønskede kromogener. *Boas* har ikke udført undersøgelser med ledvæske; men med plasma finder han kun en forskel på 3 % mellem resultater opnået med og uden resinbehandling. Til sammenligning finder *Boas* en forskel på 215 %, når det drejer sig om levervæv.

Om præcisionen for hexosaminbestemmelsen omtaler *Boas*, at området 0,010 til 0,030 mg er det bedste, idet standarddeviationen er relativ høj under 0,010 mg, og over 0,030 mg gælder Beer's lov (om ligefrem proportionalitet mellem ekstinktionen og koncentrationen) ikke mere. *Boas* angiver, at selv de bedste modifikationer af *Elson & Morgan's* metode i hans hænder har givet fejl på 10–15 %. Hexosaminbestemmelse har i litteraturen været genstand for megen interesse, og metoderne har som nævnt været udsat for megen modifikation. Metoderne må nok betegnes som sarte, hvilket afspejler sig i den spredning på 10–15 %, som *Boas* fandt med de bedste metoder. Da bestemmelse af hexosamin har været benyttet i ret udstrakt grad i eget arbejde, er der foretaget en nøjere undersøgelse af og redegørelse for den metodologi, der er benyttet.

Reagenser:

1. 95 % ethanol (absolut alkohol)
2. 3 n HCl fremstillet ved fortynding af ren koncentreret saltsyre
3. 3 n NaOH (indstillet over for anvendte HCl)
4. Acetylacetonereagens: 1 ml acetylacetone i 49 ml 1 n Na_2CO_3 – reagenset skal være frisklavet. Acetylacetonen skal stå i køleskab. Ny acetylacetone hver 14. dag. 1 n Na_2CO_3 = 53 g vandfrit Na_2CO_3 ad 1000 ml H_2O destillata
5. Ehrlich–reagens: 2,67 g p–dimetylamino benzaldehyd opløses i 50 ml ethanol og 50 ml koncentreret HCl
6. Glukosaminstantopløsning: 0,06 mg glukosaminhydroklorid pr. ml vand; der fremstilles 1000 ml og hertil bruges 60 mg. Glukosaminstantopløsningen opbevares i køleskab ved plus 4° C.

Princip for hexosaminbestemmelse

Syrehydrolyse, acetylering af frigjorte hexosaminer med acetylacetonen, behandling med alkali for at danne cyklisk oxazol eller pyrrol og kobling med p–dimethyla-

minobenzaldehyd (Ehrlich–reagenset) for at danne et farvet derivat, der kan bestemmes ved fotometri.

Ekstinktionen måles for forskellige kendte fortyndinger af glukosaminhydroklorid, og der fremstilles en standardkurve.

Metodik

Der afpipetteres 100 μ l ubehandlet, men centrifugeret ledvæske (eller serum) over i et specielt måleglas med delestreg ved 10 ml. Der tilsættes 2 ml 3 n HCl, og herefter hydrolyseres gennem 9 timer på kogende vandbad. Måleglasset er forsynet med normalslib og kan lukkes med en sleben glasprop, der skal drejes grundigt fast. Ved større mængder væsker i glassene (f. eks. ved fældningsundersøgelser) sker det, at glaspropperne presses af under kogningen, og hvis det sker, må en ny prøve udtages til hydrolyse.

Når hydrolysen er færdig, tilsættes 5 ml nyudkogt destilleret H_2O , og hydrolysatet neutraliseres med ca. 2 ml 3 n NaOH, idet slutresultatet skal være rent alkalisk væske ved undersøgelse med lakmuspapir. Herefter fortyndes op til 10 ml-mærket med vand, og der foretages en omhyggelig blanding, hvorefter alle 10 ml væske filtreres gennem Hagedorn-bomuld, da der i enkelte tilfælde er et uopløseligt bundfald. Til 1 ml af det fortyndede indhold sættes 1 ml acetylacetone–reagens. Der blandes. Herefter indgår desuden »den blinde«, idet der til 1 ml acetylacetone–reagens tilsættes 1 ml vand som »blind«. Desuden indgår »de kendte«, idet der ved hver hexosaminbestemmelse som »kendte« benyttes to glukosaminstandarder på 100 og 200 mg%; desuden fremstilles hver 3. gang, hexosaminbestemmelsen udføres, en standardkurve ud fra forskellige kendte fortyndinger af glukosamin–hydroklorid.

Den slebne glasprop sættes på de specielt slebne glas, og glassene sættes i automobilkøler-væske (ætylenglykol) ved 90° C gennem 45 minutter; i varmebadet findes elektrisk omrører med termostat. Herefter afkøles glassene straks under den kolde vandhane, og der tilsættes 2 ml 95 % æthylalkohol, hvorefter der blandes grundigt. 1 ml Ehrlich–reagens tilsættes, der blandes og fortyndes op til mærket 10 med 95 % æthylalkohol. Der blandes. Godt 1 time efter tilsætningen af Ehrlich–reagens aflæses prøverne i et Beckmann–DU–spektrofotometer ved 530 nanometer. Der kan i sjældne tilfælde komme et hvidt »fnugget« bundfald efter tilsætningen af Ehrlich–reagens – dette bundfald opløses efter tilsætning af 1–2 dråber vand til de 10 ml væske; det vil sige, at denne ganske ringe forandring af rumfanget ikke skulle betyde noget for resultatet.

Det opnåede resultat angiver hexosamin–hydroklorid, idet standarden består af dette stof. For at omregne resultaterne til hexosamin, må man derfor gange med faktoren 0,892.

To metoder til hexosaminbestemmelse

Den første tid, der blev udført ledvæskeundersøgelser (1960), blev hexosamin bestemt efter en metode angivet af *Winzler* 1955. Da litteraturen – specielt *Boas's* undersøgelser over hexosamin i væv – viser, at den nu benyttede fremgangsmåde giver færrest fremmede farvestoffer (kromogener), har man udelukkende benyttet den nuværende fremgangsmåde siden ledvæske nr. 166. Det betyder, at kun en mindre del af de ledvæsker, der indgår i nærværende arbejde, er bestemt efter den gamle teknik.

Nye og gamle teknik

For at sammenligne den gamle og den nye teknik til hexosaminbestemmelse er samme kendte *standards* benyttet til optegning af standardkurver efter henholdsvis gamle og nye teknik (jvf. figur 3). Begge kurver danner *ret linie indtil ca. 250 mg⁰/o*, og denne værdi overskrides ikke i ledvæskematerialet.

10 forskellige *ledvæskeprøver* er undersøgt samtidigt med de to teknikker, og der har, som det ses (tabel 33), været god overensstemmelse, idet der er en lille systematisk forskel på 4,2 %.

Man har således ikke i eget materiale haft indtryk af nogen afgørende forskel på de resultater, der er opnået med den teknik, der blev benyttet i begyndelsen og slutningen af undersøgelsesperioden.

Forskelle på gamle (gl.) og nye metode

Hydrolysen:	Gl. 5 timer kogende vandbad Nye 9 timer kogende vandbad
Acetylering:	Gl. 15 minutter kogende vandbad, stopur Nye 45 minutter kølervæske 90° C
Aflæsning:	Gl. 30 minutter efter farvning, stopur Nye ca. 1 time efter farvning
Acetylacetone:	Gl. 1 ml acetylacetone ad 50 ml med 0,5 n Na ₂ CO ₃ Nye 1 ml acetylacetone ad 50 ml med 1 n Na ₂ CO ₃
Ehrlich-reagens:	Gl. 0,65 g dimethylaminobenzaldehyd i 30 ml methanol plus 30 ml koncentreret HCl Nye 2,67 g dimethylaminobenzaldehyd i 50 ml ethanol plus 50 ml koncentreret HCl
Udregning:	Gl. (ekstinktionen minus blind) × 1,9 Nye (ekstinktionen minus blind) slås op på standardkurve.

Ændring i proceduren

For at undersøge forskellige faktorerers indflydelse på dannelsen af den farvede substans i *Elson & Morgan's* metode, har *Blix* 1948 udført eksperimenter, hvor forskellige trin i proceduren varieres. Man har selv *forsøgt at få et indblik i, om den benyttede teknik* (nye metode) i eget arbejde *giver nogenlunde optimale resultater for hexosaminen*, man ønsker at bestemme.

1. *Hydrolysetid*. Der er hydrolyseret med 3 n HCl (i forholdet 100 µl ledvæske til 2 ml HCl) i 9 timer som standardtid. For at undersøge, om denne tid giver optimale resultater, er hydrolyseret i 2, 5, 9 og 15 timer på de samme 10 prøver (8 ledvæsker og 2 sera). Middelværdierne var efter 2 timer = 144 mg%, efter 5 timer = 150 mg%, efter 9 timer = 154 mg% og efter 15 timer = 144 mg%. 9 timers hydrolyse har givet optimale resultater, idet der efter denne hydrolysetid gennemgående fandtes de højeste værdier for hexosamin.

2. *Syrekoncentration*. Der er altid benyttet 3 n HCl i 9 timer. *Boas* anbefaler 3 n HCl i 7 timer til plasma som optimale betingelser.

Både for hydrolysetid og for syrekonzentration under hydrolysen er det et spørgsmål om på den ene side at få frigjort al hexosamin og på den anden side ikke at få destrueret mere end højst nødvendigt af den frigjorte hexosamin.

3. *Aflæsningstid* efter acetyleringen. Det normale aflæsningstidspunkt er 1 time efter farveudviklingen. I forsøget er efter farveudvikling aflæst efter forskellige tidsperioder for to standardopløsninger og tre ledvæsker. For de 5 hold var middelværdien ved aflæsning straks efter farveudvikling = 153 mg%, efter 30 minutter = 153 mg%, efter 60 minutter = 156 mg%, efter 90 minutter = 149 mg% og efter 120 minutter = 153 mg%. Resultatet er uafhængigt af, om aflæsningen sker straks efter farveudviklingen eller først efter 2 timer.

4. *Ekstinktionskurver* målt for kendte standarder og ledvæske. Man finder, at der for begge absorptionskurver findes en top med maksimal ekstinktion ved 530 nanometer eller lidt derover. Kurverne for standard og ledvæske følges herefter parallelt indtil knapt 550 nanometer. Kurven for kendt hexosaminstandard og ledvæske ligner således hinanden i det kritiske område. Det samme gælder for serum.

5. *Recovery-undersøgelser*. Til denne undersøgelse er blandet en kendt mængde af forskellige standardopløsninger i 10 forskellige ledvæsker. Det beregnede resultat og analyse-resultatet er sammenlignet (tabel 34). Middelværdierne viser god overensstemmelse. Størst forskel findes under 100 mg%. *Palmer & al.* 1937 fandt med en modifikation af *Elson & Morgan's* metode recovery for hexosamin i serum mellem 93 og 107 %.

6. *Statistisk undersøgelse* af hexosaminmetodens sikkerhed. Undersøgelsen er baseret på 74 tredobbeltbestemmelser af hexosamin i ledvæske og 54 i serum. Spredningen varierer omkring et gennemsnit på 7,5 % for ledvæske og 8,5 % for serum. Procenten er i begge tilfælde beregnet af det observerede gennemsnit. Ved beregningen af hexosamin har man benyttet den fremgangsmåde, at stærkt afvigende enkeltresultater er udelukket. Da disse afvigelser indgår i spredningsbedømmelsen, er den virkelige spredning mindre end de ovenfor anførte procentværdier.

Proteiner i ledvæske ved RA

Ved hjælp af forskellige fysikokemiske og immunokemiske metoder har *Schmid & MacNair* 1956 vist, at *proteiner i ledvæske og plasma* sandsynligvis er *kvalitativt identiske* ved RA.

Ved undersøgelse af proteinmønstret i ledvæske udtaget *post mortem* fra patienter *klinisk fri for ledsymptomer* fandt *Schmid & MacNair* med de ovennævnte metoder, at proteinerne i ledvæsken var *identiske* med plasmaproteinerne. Med human plasma som basis fandtes relativt forøget mængde albumin, relativ lav proteinkonzentration, og at konzentrationen af α -2-globuliner var lavere end for α -1-globuliner.

Gennem studier med immunelektroforese fandt *Schur & Sandson* 1963, at der i normal ledvæske højest var spor af β -2-makroglobulin, fibrinogen, β -1-lipoprotein og α -2-makroglobulin. Derimod fandtes alle proteinfraktioner, der kunne påvises immunelektroforetisk i serum også i inflammatorisk ledvæske, og β -2-makroglobulin var særlig fremtrædende i ledvæske fra patienter med RA. *Schur & Sandson* fremhæver, at der ikke er påvist et protein i ledvæske, der ikke kunne stamme fra plasma.

Alt i alt må man således regne med, at de samme proteinfraktioner findes i plasma og i ledvæske. Kvantitativt er der derimod forskel med afhængighed af den pato-fysiologiske tilstand for synovialmembranen. Det er med tiden blevet muligt at uddifferentiere flere og flere proteinfraktioner. Det er tænkeligt, at man senere vil kunne påvise proteiner af mere specifik karakter, der er dannet i synovialmembranen.

Proteinbestemmelse

Til bestemmelse af kvælstof i ledvæske er benyttet den metode til kvælstofbestemmelse, der er udarbejdet af danskeren *Johan Kjeldahl* (*Schmidt* 1961). Man har ladet resultatet af Kjeldahl-analysen stå som udtryk for proteinindholdet i ledvæsken, idet der er set bort fra den relativt ringe betydning, rest-kvælstof har (se nedenfor).

I de senere beregninger under det kliniske afsnit, har man benyttet værdierne for total-kvælstof (T-N) uden først at gange med en faktor (6,25) for at opnå resultatet som protein. P.g.a. mucinet, der har et andet kvælstofindhold end serum-proteinerne, skønnes resultatet af T-N at være bedst egnet. Proteinbestemmelse i serum er udført ved refraktometri og opgives i g⁰/%.

Kjeldahl-analysen (metodik)

Følgende ting skal gennem analysen:

1. Den blinde, der består af blåt pulver, svovlsyre og vand
2. Den kendte, der består af de nævnte reagenser samt 200 μ l 200 mg% urinstofopløsning
3. Prøven, hvor der benyttes 100 μ l ledvæske samt de nævnte reagenser.

Der destrueres i godt og vel 12 timer med 10 n H₂SO₄, og indholdet skal efter destruktionsen altid være ganske klart og grønt. Efter afkøling tilsættes 15 ml postevand (der er mindre ammoniakholdigt end destilleret H₂O, der har stået en tid i lokalerne). Fra destruktionskolben hældes indholdet i destillationskolben, idet man sørger for at få den sidste dråbe med, og der tilsættes 20 ml 30 % NaOH. Den ammoniakholdige væske førtættes i svalekappen og drypper ned i forlaget, hvor der findes 3 ml borsyre med indikator (bromkresolgrønt-metylrød). Der titreres med $\frac{1}{50}$ n HCl.

Med benyttelse af 0,1 ml ledvæske og f. eks. 0,75 ml $\frac{1}{50}$ n HCl bliver ækvivalentstørrelsen $\frac{0,75 \times 1}{50}$; resultatet for N-indhold bliver $\frac{0,75 \times 1 \times 100 \times 14}{50 \times 0,1}$; eller antal ml benyttet HCl $\times 10 \times 28$ mg%.

Særlige forsøg er ikke udført med Kjeldahl-metoden til kvælstofbestemmelse. Der er altid udført mindst dobbeltbestemmelser, der har passer pænt sammen, og metoden må i det hele taget anses for stabil i øvede hænder. Dette er også bekræftet ved at sammenligne egne resultater med Kjeldahl-analyse udført på andet laboratorium.

Ved undersøgelse af variationen i resultatet af Kjeldahl-analysen fandtes en spredning på 2,5 % baseret på 106 dobbelt eller tredobbelt analyser.

Rest-kvælstof (rest-N) i ledvæske

Den fraktion af kvælstoffet, der udgøres af rest-N, kunne tænkes at være så stor, at der blev misvisende resultater for protein i ledvæsken ved ikke at trække ikke-proteinkvælstof fra. For at undersøge dette er udført nedennævnte forsøg.

Man har i en forsøgsrække bestemt rest-N på serum og ledvæske efter fældning med trikloreddikesyre (TCA). Desuden har man i en sideløbende undersøgelse, efter først at have fældet ledvæske med eddikesyre i sædvanlig koncentration til mucinfældning (1 % eddikesyre), også fældet med TCA for at sikre, at alt protein fældes fra ledvæsken i den benyttede fortynding med TCA.

Metodik ved bestemmelse af rest-N i ledvæske

1. 1 ml destilleret vand plus 1 ml centrifugeret ledvæske plus 2 ml 20 % TCA. Efter henstand i 10 minutter centrifugeres i 10 minutter, og 1 ml af supernatanten afpipetteres over i en destruktionskolbe. Den videre behandling som ved bestemmelse af total-kvælstof (T-N). Udregning, idet der benyttes $\frac{1}{50}$ n saltsyre, bliver (titreringstallet minus blind) $\times 28 : 2,5 = \text{rest-N i mg\%}$.
2. Bestemmelse af rest-N på ledvæske efter fældning først med eddikesyre dernæst med TCA for at undersøge, om mucinet fældes med TCA i den benyttede koncentration af ledvæske. 2 ml ledvæske plus 2 ml 2 % eddikesyre og centrifugering. 2 ml af supernatanten plus 2 ml 20 % TCA og centrifugering. 1 ml af supernatanten i destruktionskolben; det videre forløb som ved bestemmelse af T-N. Udregning (titreringstal minus blind) $\times 28 : 2,5 = \text{rest-N i mg\%}$.
3. Serum undersøges som ledvæske nævnt under punkt 1.

Middelværdien for rest-N er højere i ledvæske end i serum (se tabel 35). Rest-N i ledvæske er dog af en størrelsesorden, der er uden betydning på baggrund af de værdier for T-N, der findes i ledvæske. Fældning både med eddikesyre og TCA tyder på, at man i den benyttede procedure ikke får revet alt mucinet med i fældningen alene med TCA. Mucinet spiller her, som for teknik ved celtælling, ind i metodologien. Mucin kan være en fejlkilde, hvis der ikke tages hensyn til, at det har et andet fældningsforhold med syrer end proteiner i almindelighed.

Papirelektroforese af ledvæske

Det er nødvendigt at nedbryde mucinet helt før elektroforese af proteinfraktionerne. Efter Dorner & al. 1965 er det muligt at foretage denne nedbrydning (depolymerisation) med ultralyd. Man har selv benyttet en hyaluronidase.

Fra glasset med kalium-ammonium-oksalat udtages med rekordsprøjte 1 ml ledvæske, der sprøjtes ned i en ampul Invasin Lundbeck, der indeholder 2,5 viskositetsreducerende enheder hyaluronidase. Ampullen med ledvæske rystes meget grundigt og stilles derefter i varmeskab ved 37° C gennem 1 time. Invasinampullerne opbevares ved plus 4° C.

Undersøgelsen er udført på LKB-elektroforeseapparat med en spænding på 180 volt og en strømstyrke på 18 mA. Som elektroforesepapir benyttes Whatman-papir nr. 1, og tiden har været 7 timer. Elektroforesen foregår i en veronalbuffer med pH = 8,6. Ledvæsken afsættes på elektroforesestrimlerne med en pipette på 25 µl.

De forskellige proteinstoffer vil vandre i det elektriske felt, og da de har forskellig ladning, er deres vandringshastighed forskellig, hvorved det er muligt at opdele proteinerne i ledvæsken i en række grupper: Albumin, α-1-, α-2-, β- og γ-globuliner. Selve udførelsen for elektroforesen er altså i det væsentlige som for serum med undtagelse af, at man før opsætningen ødelægger mucinet i ledvæsken ved hjælp af hyaluronidase. Til farvning af elektroforesestrimlerne benyttes amidosort. Efter tørring af elektroforesestrimlerne klippes fraktionerne ud, og der elueres i 1/10 n natriumhydroksyd, hvorefter der måles ekstinktion i et Beckmann-DU-spektrofotometer.

Ønsker man at få absolutte værdier for de forskellige proteinfraktioner i ledvæske, omregnes tallet for total-kvælstof (T-N) til protein. Derefter kan man ud fra de relative tal, der er fundet ved elektroforesen, regne sig til de absolutte værdier for fraktionerne.

Forsøg med papirelektroforese af ledvæske

For at undersøge reproducerbarheden af de opnåede resultater med elektroforese er elektroforese udført med samme prøve af to laboratorieassistenter. Elektroforeserne er udført på sædvanlig måde, men er sat i gang fra to forskellige glas.

Spredningen på elektroforesefraktionerne er vurderet ud fra 39 dobbeltbestemmelser.

Elektroforesefraktionerne	Gennemsnit	Spredning i % af	Spredning i %
		total-protein	af gennemsnit
Albumin	56,9	2,9	5
α-1-globulin	6,1	1,3	21
α-2-globulin	7,0	1,2	17
β-globulin	10,3	1,8	17
γ-globulin	19,7	2,0	10

Det ses af ovenstående, at spredningen for de små fraktioner relativt set er størst.

Reducerende substanser

Forholdet mellem glukose på de to sider af synovialmembranen kan tænkes at karakterisere den lokale ledinflammation. Glukose er *et næringsstof* og må anses for at spille en væsentlig rolle i inflammationsprocessen.

Særlige forhold gør sig gældende for glukosetransporten gennem synovialmembranen. *Ropes & al.* 1960 fandt hos patienter med RA en hæmning af indtrængen

til ledhulen af glukose efter intravenøs tilførsel af stoffet. Jo kraftigere affektion af synovialmembranen desto større var denne hæmning. *Ropes & al.* benyttede fastende patienter og angav, at under disse forhold var forskellen mellem glukose i blod og ledvæske ret konstant for det enkelte led.

I modsætning hertil fandt *Ropes & al.*, at intravenøst tilført thiocyanat relativt hurtigt trængte ind i ledhulen hos patienter. Hos unge kalve var indtrængen til ledhulen af glukose og thiocyanat hurtig for begge stoffer. Der kan efter *Ropes & al.* ikke gives en forklaring på den øgede latenstid, og det pointeres, at netop i de tilfælde, hvor glukose vanskeligst trænger ind, er permeabiliteten for proteinerne størst.

I eget arbejde er ikke benyttet fastende tilstand. Det har vist sig, at forskellen i glukosekoncentrationen mellem blod og ledvæske alligevel har været karakteristisk for forskellige patientgrupper (se side 142).

»Glukose« bestemmes efter *Hagedorn & Normann Jensen's* metode. Til udførelse af glukosebestemmelse skal benyttes en ledvæskemængde på $100 \mu\text{l} \times 2$. Ledvæske til glukosebestemmelse udtages straks efter aspirationen fra glasset uden tilsætning. Da der til sammenligning i reglen også udføres glukosebestemmelse på blod, tages øreblood til blodsukkerbestemmelse i forbindelse med ledvæskeudtømmelsen. Princippet for *Hagedorn & Normann Jensen's* metode skal kort skitseres. Efter deproteinisering ved kogning med $\text{Zn}(\text{OH})_2$ (zinkhydroksyd) og filtrering, iltes filtratet ved kogning med en kendt mængde ferricyanid. Den derved dannede ferrocyanid udfældes som zinkferrocyanid. Den tiloversblevne ferricyanid frigør efter afkøling jod af kaliumjodid. Herefter sker bestemmelse af den frigjorte jodmængde ved jodometrisk titrering i sur væske. Aflæsning af glukosekoncentrationen sker i mg% fra en empirisk bestemt tabel efter fradrag af blindværdien. Der foretages dobbeltbestemmelse, og der må ikke være en afvigelse på mere end 5 %.

Alkaliske fosfataser

Alkaliske fosfataser er bestemt i ledvæske og serum (»på de to sider af synovialmembranen«) for at få udtryk for den rolle, et *enzym* kan spille i den lokale inflammationsproces. Ved undersøgelse af flere forskellige sygdomsgrupper fandt *Lehman & al.* 1964 blandt 96 patienter, at *niveauet for alkaliske fosfataser* – både for inflammatoriske og ikke-inflammatoriske ledlidelser – *lå lavere i ledvæske end i serum*.

Til bestemmelse af alkaliske fosfataser er benyttet samme metode for ledvæske og serum. Metoden, der omtales i et arbejde af *Kind & King* 1954, forudsætter ikke præcipitation og separation af plasmaproteiner. Metoden må derfor anses for velegnet til ledvæske, hvor der kan forekomme meget forskellige koncentrationer af protein. Der er ikke gjort forsøg med mucinets virkning på resultaterne. Princippet i metoden er frigørelse fra et substrat af en fenol, der giver en rød kinon gennem reaktion med 4-amino-antipyrin. Resultatet opgives i King-Armstrong enheder.

Forsøg med opbevaring af alkaliske fosfater

Opbevaring ved minus 25° C

Som det ses af tabel 36, er der god holdbarhed for den aktivitet, der repræsenterer alkaliske fosfater i ledvæske opbevaret i mindre end ½ år ved minus 25° C, men efter den tid aftager aktiviteten.

Ved en grafisk undersøgelse viste det sig, at ½ år groft set er skæringstidspunktet, hvor både viskositet- og alkalisk fosfataseaktivitet aftager sikkert. Man kan tænke sig, at forbrug af alkaliske fosfater er med i en langsom depolymeriseringsproces for mucinet.

Opbevaring ved plus 4° C

For 10 ledvæsker, der blev opbevaret ved plus 4° C, er bestemt alkaliske fosfater tre gange med to dages mellemrum.

Middelværdierne for de tre bestemmelser var 6,2 – 6,9 – 6,7 enheder. Der er således kun små ændringer. Ikke noget fald, som man måske kunne vente, men en svag stigning. Stigningen må tænkes at skyldes frigørelse af fosfater fra de hvide blodlegemer, der ikke er fjernet under centrifugeringen straks efter aspirationen. Efter ovenstående skønnes det uden betydning, at nogle ledvæsker har været opbevaret få dage ved plus 4° C, før indholdet af alkaliske fosfater kunne bestemmes.

Synovialvævsundersøgelser

I nærværende afsnit findes en redegørelse for den teknik, der er benyttet ved udtagelse af synovialvæv. Desuden omtales de benyttede farvemetoder og nogle enzymfordøjelser til sikring af farvespecificitet.

Endelig gives en forholdsvis fyldig omtale af synovialmembranens histologi. Dette er et område, der som oftest er stærkt forsømt både i lærebøger i normal og patologisk anatomi. Da afhandlingen drejer sig om forandringer ved en bestemt sygdom, omtales fortrinsvis forhold der har interesse ved RA.

Biopsiteknik

Synovialvæv har i eget arbejde været udtaget ved biopsi, der er udført siden 1961. Den benyttede biopsinål er af samme type som den, der er anbefalet af *Polley & Bickel* 1951. For nylig er omtalt en biopsinål (*Williamson & Holt* 1966), hvor vævet suges ned i kurettens »mund« og skæres af. Det er med denne nål nødvendigt at tage kuretten ud og fjerne det afskårne væv efter hvert biopsiforsøg. Med den nål, der er angivet af *Polley & Bickel*, kan man blot afskære fra forskellige steder i synovialvæggen, og vævet vil skubbes bagud som en pølse i kuretten. Den ydre diameter i egne nåle har dog været en smule mindre end diameteren, der anbefales af *Polley & Bickel*. Den tykkeste af egne nåle har diameteren 4 mm for ydre cylinder. Fjernelse af væv fra biopsinålen sker ved hjælp af en obturator, der støder vævet ud gennem enden af den skærende cylinderformede kniv. Vævet er i det hele behandlet forsigtigt. Både i 10 % vandig formalinopløsning og i 4 % basisk blyacetat, der benyttes til fiksering, skal vævsklumpen synke hurtigt. Hvis størstedelen af biopsien består af fedt, flyder klumpen.

Der er i alle tilfælde benyttet en grundig lokalanæstesi af huden og knæledskapslen. Til nogle patienter har der desuden været anvendt intravenøs pethidinrus.

Proceduren ved udtagning af selve biopsien har været ens i alle tilfælde, idet man er gået ind i knæleddet fra *lateralsiden svarende til et punkt ca. 1 cm proksimalt og lateralt for øvre, laterale hjørne af patella* (fig. 4). Efter at man har indført biopsinålen, er spidsen på denne så vidt muligt udpalperet, og vævet er i alle tilfælde udtaget fra *forreste væg af bursa suprapatellaris*.

Langt de fleste af patienterne har været indlagte, og disse har haft let sengeleje

den dag, biopsien blev udført. De ambulante patienter fik ordineret ro i hjemmet. Der har i intet tilfælde ud af 150 udførte biopsier været symptomer på intraartikulær blødning eller infektion. Eneste komplikation har været joddermatit efter den lokale huddesinfektion. *Mikkelsen & Bartholomew* 1962 fandt kun meget sjældent komplikationer ved synovialvævsbiopsi. Ud af ca. 400 tilfælde var der kun to med forbigående hæmartrose og superficiel tromboflebit.

Mikroskopi af synovialsnittene

De forskellige kvaliteter, der er vurderet, er samlet i tabel 37.

Gennem oversigtsmikroskopi med lille forstørrelse, har man skaffet sig et overblik, og i denne forstørrelse påbegyndes en beskrivelse af vævet. En sådan tekstbeskrivelse er foretaget i alle tilfælde foruden beskrivelse med gradsinddeling for de fænomener i vævet, der er benyttet til den statistiske bearbejdelse. Mikroskopet har været et Laborlux, Leitz, og præparaterne er mikroskopet i forstørrelse $\times 100$, $\times 450$ og $\times 1000$.

Kvantitativ vurdering af de forskellige bearbejdede fænomener i synovialvævet er foretaget på et tidspunkt, hvor forfatteren – gennem selvstudier – havde lært synovialvævs struktur at kende. De enkelte biopsier, med forskellige farvninger, er gennemgået 3–4 gange. Der har været god overensstemmelse mellem resultaterne, der er opnået ved de uafhængige mikroskoperinger. Gradsinddelingen fremgår af tabel 37, der også viser, hvilken forstørrelse, der er benyttet ved tælling af celletyper pr. synsfelt.

I synovialmembranen kan ved enkelte lidelser findes karakteristiske fænomener, såsom aflejring af urater ved arthritis urica (*Mikkelsen & al.* 1958 a). De forandringer, der ses ved den rheumatoide inflammation, kan hævdes at være af mere uspecifik karakter, idet det nærmest er en almen bindevævsreaktion, der kan fremkaldes af forskellige ætiologiske faktorer. Dog ser man i den konstellation, der plejer at findes ved udpræget rheumatoid artrit et billede, der til en vis grad kan kaldes karakteristisk.

Det er vigtigt at kunne retningsorientere vævet, og det sker lettest ved hjælp af *synovialmembranens overfladeceller* (synoviocyterne).

Ved vurdering af det histologiske billede lægges vægt på, at synoviocyternes morfologi klart adskiller disse celler fra de underliggende fibroblaster, selv i hæmatoxylin-eosin-farvede snit. Synoviocyterne er større, har en større kerne og mere basofilt cytoplasma ifølge *Hamerman & Barland* 1966.

Identifikationen af synoviocyterne kan, specielt i biopsimateriale udtaget ved nålebiopsi, hvor vævet kan være mere eller mindre brokket, være forbundet med nogen vanskelighed. Det har i eget materiale i denne forbindelse været en stor hjælp med specialfarvninger; således har især alcianfarven og farvning a.m. Unna-Pappenheim været til stor nytte ved at fremhæve disse celler i forhold til det

underliggende væv. Det gælder dog for begge farvninger, at kraftige degenerative forandringer i synoviocytlaget kan udtvære billedet.

Man har foretaget en vurdering af proliferationen af synoviocyterne og degenerative forandringer for disse celler. Desuden er søgt efter en særtype, der efterhånden som materialet er gennemgået, har vist sig karakteristisk, nemlig kæmpeceller med randstillede kerner. Disse kæmpeceller er i reglen mere PAS-positive end de omgivende celler.

Med alcianblåt har man haft ganske slående kontrast mellem de tydeligt blåfarvede synoviocyter og det underliggende væv. Der har været tendens til svind af denne kulør efter påvirkning af hyaluronidase og på baggrund af tendensen til alcian-positivitet af karvæggene, må man antage, at alcian-positiviteten er forårsaget af sure mukopolysakkarider.

Beskrivelsen af *subsynovialt væv* er aldrig foretaget, uden at man med sikkerhed har kunnet identificere lumbinalt beliggende synoviocytlag. Denne sikkerhedsforanstaltning er benyttet for at opnå, at det virkelig drejer sig om subsynovialt væv. Biopsien er erklæret for mislykket, hvis disse forholdsregler ikke har kunnet opfyldes. Dog har det i enkelte tilfælde, hvor man ikke har kunnet få et pænt regelmæssigt snit frem med ovenliggende synoviocytlag, været muligt at benytte biopsien til afgørelse af, om kriterium 10 er opfyldt eller ej.

Chung 1966 finder lettere aldersforandringer i den normale synovialmembran. Efter 20-års alderen er stromaet under synoviocyterne angiveligt hyppigt fortykket og mere fast. Efter 40-års alderen forekommer af og til foci af mononukleære celler i stromaet – et enkelt tilfælde i eget artrosemateriale har haft lignende forandring. I eget RA-materiale er der ikke fundet nogen afhængighed mellem alder og de forskellige fænomener i synovialvævet, bortset fra, at kæmpeceller næsten ikke forekommer hos børn. De store forskelle, der findes mellem sammenligningsgrupperne og RA, kan derfor næppe skyldes aldersforskelle mellem patientmaterialerne.

Collins 1949 a er meget positivt indstillet til den *diagnostiske betydning af synovialvævsbiopsi*. Collins mener, at opfyldelse af typiske træk i det histologiske billede er i stand til med stor sandsynlighed at stille en positiv histologisk diagnose ved RA. Soeur 1949 tilhører også de forff., som har en positiv indstilling til synovialvævsbiopsiernes diagnostiske betydning. Soeur finder tydelig forskel på det histologiske billede ved tre tilstande (menisklæsion, hæmartrose og kronisk hypertrofisk villøs artrit).

Synovialmembranens histologi og funktion

Beskrivelsen er inddelt i nedennævnte afsnit:

Synovialmembranens inddeling

Det histologiske tværsnit

Cellerne i membrana synovialis
Synoviocyterne (overfladecellerne)
Cellulære elementer i det subsynoviale bindevæv
Funktionen af membrana synovialis som helhed

Synovialmembranens inddeling

Efter Basel Nomina Anatomica deles capsula articularis i

stratum fibrosum
stratum synoviale

Stratum synoviale udgør den indre beklædning i ledhulen og er fysiologisk forskellig fra *stratum fibrosum*. *Stratum fibrosum* deltager ikke i sekretion af ledvæske eller absorption fra ledvæske, således som det antages at gælde for *stratum synoviale*. Alligevel findes der en jævn anatomisk overgang imellem de to lag. *Stratum synoviale* beklæder ikke alene *stratum fibrosum*, men også de intrakapsulære knogleområder, der ikke er dækket med brusk, samt alle intraartikulære ligamenter og sener. Ledbrusk, disk og menisk er derimod ikke dækket af synovialmembran.

I tidens løb har den fysiologiske opfattelse af synovialmembranen undergået store forandringer. *Winsløw* 1733 betragtede synovialmembranen som en kirtelholdig slimhinde; en opfattelse, der bestod hos enkelte forf. helt op til slutningen af forrige århundrede (*Soubbotine* 1880). *Braun* 1894 sluttede ud fra sine undersøgelser, at ledhulen måtte opfattes som en vævsspalte begrænset af en fri bindevævsflade. *Braun* mente videre, at synovialcellerne lå i et saftkanalsystem, og at dette saftkanalsystem nær overfladen stod i forbindelse med ledhulen. Efter dette er det noget af en tilsnigelse af benytte betegnelsen membran for det bindevævslag, der beklæder væggene i ledhulen. *Bauer & al.* 1940 omtaler, at der ikke findes nogen egentlig barriere, der adskiller ledhulen fra de intercellulære rum i synovialmembranen, og derfor bør leddet betragtes som »a tissue space rather than a body cavity«. En lignende indstilling havde *Key* 1925, som arbejdede med hemisynovektomererede kaninknæ. *Key* fandt, at restitutionen skete fra fladen eller det dybe væv, men så godt som ikke fra kanterne, og han konkluderer, at ledkaviteten er dannet som spalter, beklædt med let modificerede bindevævsceller.

Det er almindeligt anerkendt, at den *normale* synovialmembran har forskelligt udseende forskellige steder i ledhulen. Flere forf. har beskæftiget sig med en inddeling af synovialmembranen i typer. *Key* 1928 b omtaler en inddeling i tre hovedtyper for synovialmembranen: den areolære, den fibrøse og den adipøse. *Key* fastslår dog, at der findes alle overgange imellem disse typer. Uden at præcisere sin inddeling nøjere benytter *Kling* 1938 et lignende princip, og han beskriver bl.a. forvæggen i fornix, det sted, fra hvilket biopsimateriale udtages med biopsinål, på følgende måde: »The proximal part which forms the anterior wall of the fornix,

shows a well developed synovial lining with numerous folds and villi. In places the cells are very compact and form several rows. They range from small, flat, spindle cells to the large polygonal cells. The subsynovial layer consists of loose collagenous fibers and fat lobules, and the blood vessels are numerous. Large tissue spaces are present between the collagenous fibers». I et nyere arbejde fra 1960 behandler *Castor* inddelingen i typer på grundlag af den dominerende struktur i det subsynoviale bindevæv og omtaler følgende typer: fibrøs, fibroareolær, areolær og areoloadipøs samt adipøs. *Castor* undersøgte 72 prøver af normalt synovialvæv fra 16 personer og fandt, at 16 prøver fra *bursa suprapatellaris* fordelte sig mellem de af ham omtalte typer på følgende måde: fibrøs 1, fibroareolær 2, areolær 7, areoloadipøs 4, adipøs 2.

Udtagning af biopsimateriale under inflammatoriske forhold fra flere steder i bursa suprapatellaris er udført af *Caughey & Highton* 1965. Ved at klippe flere gange med biopsinålen øges chancen for at få væv. Forff. har fundet ret stor ensartethed i histologiske præparater fra de udtagne biopsipølser. Det samme indtryk har forfatteren af nærværende arbejde. Det tyder på, at der *under patologiske forhold ikke er større forskel inden for det område, hvorfra væv udtages*. En sådan forskel kunne ventes, eftersom litteraturen angiver store forskelle for det histologiske billede forskellige steder i leddet under normale forhold.

Det histologiske tværsnit

På et tidspunkt med øget popularitet for synovektomi omtaler *Bick* 1930 sit indtryk af den normale synovialmembran. *Bick* beskriver synovialmembranen som overvejende bestående af kollagene fibre og med bindevævsceller som fibroblaster og mononukleære vandreceller. Mod ledkaviteten bliver vævet mere kompakt, og randen består af en solid cellemasse (d.v.s. synoviocyterne).

De fleste steder i ledhulen er det muligt at afgrænse tre forskellige lag. Nævnt fra ledhulen og ind i vævet:

1. Et lag bestående af »synovial lining cells« (synoviocytter)
2. Et midterste, karrigt væv med samme karakter, som ungt bindevæv, idet der foruden mange småkar findes fibroblaster, samt rigeligt med grundsubstans, hvorimod der i reglen kun findes få fibriller. Desuden forekommer i dette område histiocyter og enkelte mastceller
3. Dybest i synovialmembranen findes et fibrøst område af udpræget kollagen karakter, der forbinder stratum synoviale med den fibrøse kapsel.

Castor opfatter stratum synoviale tredelt, svarende til den nævnte inddeling. De omtalte lag kan i reglen identificeres overalt i synovialmembranen. Dog findes der partier over særlig fedtrigt væv, hvor »synovial lining cells« hviler direkte på fedtvæv uden en mellemliggende zone og andre steder, hvor »synovial lining cells«

hviler direkte på fibrøst underlag, som f.eks. hvor synovialmembranen ligger direkte op imod en sene.

Cellerne i membrana synovialis

(som de kan forekomme ved RA)

Der skal gives en opremsning af de celletyper, man kan møde i et tværsnit gennem væv, udtaget fra øverste halvdel af forvæggen i bursa suprapatellaris. Forskellige forff.'s opfattelse af disse celletyper vil kort blive omtalt.

Synoviocyterne (overfladecellerne)

Cellulære elementer i det subsynoviale bindevæv (det løse bindevæv under synovio-cytlaget).

Ikke-betændelsesceller:

Fibroblaster og fibrocytter

Mastceller

Endothelceller }

Glatte muskelceller } i kapillærer, venoler
 og arterioler

Betændelsesceller:

Granulocytter

Lymfocytter

Plasmaceller

Vævsmakrofager (histiocytter)

Overfladeceller (= synoviocyter)

I tidens løb har der været forskellige meninger om oprindelsen for synoviocyterne, selv om man nu må anse det for givet, at disse celler er af mesenkymal oprindelse. *Sigurdson* angiver i 1930, at synovialoverfladens inderste celler ikke består af endo- eller epithel. *Sigurdson* har ved sine undersøgelser på menneskefostre fundet, at der er meget tvivlsom forskel på cellerne i de mest overfladiske lag og de lidt dybere lag i membrana synovialis, selv om det overfladiske cellelag mere og mere får et eget præg, jo ældre fostrene bliver. At det drejer sig om mesenkymal oprindelse pointeres af *Key*, men er især slået fast af *Vaubel*, som i arbejder fra 1933 omtaler sine resultater med vævskultur. *Vaubel* (1933 a) finder synoviocyter med udtalt polymorfi og globulær granulation i cytoplasmaet. Desuden observerer han amitotisk celledeling (jvf. eget fund i fig. 5) og makrofagliggende celler.

Nomenklatur

Desværre har forskellige forff. benyttet forskellige betegnelser for de overfladiske celler i synovialmembranen. *Hammar* 1894 betragtede hele synovialmembranen som en bindevævsmembran; forf. omtalte de overfladiske celler i synovialmembranen som »fixe Bindegewebszellen«. *Forkner & al.* 1928 omtaler de overfladiske celler som »mesothelial cells«, idet forff. dog tilsyneladende tænker på cellerne i hele membrana synovialis og ikke definerer en afgrænsning for forskellige lag inden for denne. *Forkner & al.* benytter en større del af tværsnittet af membrana synovialis til deres vævskulturer. *Collins* 1936 frigør de overfladiske celler ved at skrabe på synovialmembranens inderside i raske knæled og kalder de frigjorte celler for »synovial cells«. Også *Kling* 1930 benytter betegnelsen »synovial cells« for de overfladiske celler, og den samme betegnelse benyttes af *Davies* 1942 og *Efskind* 1947. Man kan også træffe betegnelsen »synovial lining cells« som hos *Rodnan* 1961, og denne betegnelse er almindeligt benyttet i nye arbejder.

Man har selv valgt at betegne overfladecellerne som *synoviocytyter*. Betegnelsen skyldes påvirkning af de undersøgelser, der er foretaget af *Vaubel*, idet han i sine vævskulturer med synovialvæv har vist, at også de overfladiske celler i synovialmembranen er af mesoblastisk oprindelse og kan vende tilbage til fibroblasttypen. *Vaubel* valgte betegnelsen *synovioblaster for de mere primitive former*, idet han mente, at disse celler kunne secernere mucin. Når kulturen af synovialceller blev til en ren kultur af fibroblaster, mistede de samtidig evnen til at producere mucin.

Synoviocytyternes udseende

Udseendet af synoviocytyterne er beskrevet forskelligt af forskellige forff. I den forbindelse må man huske, at det histologiske tværsnit under normale forhold ikke har samme udseende alle steder i ledhulen. Desuden er der forskel mellem synoviocytyten in situ, som den fremtræder i det histologiske snit, hvor den trykkes i facon af naboceller, og den frie synoviocyt i ledvæsken, der har tendens til at antage kugleform (*McCall & Fraser* 1966).

Synoviocytyter in situ

Ved lysmikroskopiske undersøgelser af histologiske snit opfattede *Castor* 1960 synoviocytyten som en 8–12 μ gange 6–8 μ stor celle med en oval kerne på 4 μ gange 6–7 μ . *Efskind* offentliggjorde i 1947 en undersøgelse om synovialvæv fra kaniners knæled og fra humane amputationspræparater; forf. farvede bl.a. med jernhæmatoxylin og sølvnitratopløsning til imprægnering af cellegrænserne. *Efskind* fandt, at de enkelte synoviocytyter in situ er tydeligt afgrænsede fra nabocellerne, men at afgrænsningen mod det subsynoviale væv ikke er klar, og at en basalmembran ikke kan demonstreres. *Efskind* observerede, at man i normale synovialmembraner kan se degeneration og regeneration af synoviocytyterne. Ved degene-

rative tilstande af synoviocyterne finder *Efskind*, at kromatinnettet ofte arrangeres i et eller flere nukleoluslignende aggregater. Nukleoli forsvinder tidligt ved degenerative tilstande. I ledvæske kan dette benyttes som differentialdiagnostikum, idet makrofager ofte mangler disse degenerative kærneforandringer.

Frie synoviocyter

Kling kommer til et andet resultat ved undersøgelse af *frie synoviocyter i afskrab* fra synovialmembranen. *Kling* benytter Wright's farvemethode og finder cellerne 40–60 μ store og polygonale; cytoplasmaet er basofilt, homogent og af og til med en vakuole. Kærnen er stor, 15–20 μ ; sjældent rund, men ekscentrisk beliggende. *Kærnen berører eller krydser hyppigt cytoplasmagrænsen*. Nukleoretikulinet danner netværk af fine og grove granula. Der kan være to kærner og ofte ses ekscentrisk nukleolus. Karakteristisk er den dybfarvede periferi af kærnen. *Kling* finder, at *synoviocyterne ofte ligger i klumper med flere celler sammen*. I modsætning hertil har makrofager en størrelse på 15–30 μ , kraftigere farvet cytoplasma, intet kærneretikulum og koncentrisk beliggende kærne.

Cellegrænser

Cellegrænserne omtales oftest som utydelige både in situ, og når cellerne er frie. *Siokawa & Watanabe* 1961 finder dog i deres elektronmikroskopiske undersøgelser en tydelig cellegrænse for synoviocyterne. Ved nøjere eftersyn findes en travælet randzone med lange udløbere, som det er omtalt af *Castor. Barland & al.* 1962 finder ved elektronmikroskopi, at cytoplasmaudløbere er rettet hen mod overfladen af synovialmembranen, idet de overlapper hinanden, og *intercellularrummene er hyppigt i direkte kontinuitet med ledhulen*.

Både *Kling* og *Collins* har påvist, at cytoplasmaet er let basofilt.

Kærnen

Kærnen i synoviocyten indeholder grove kromatinaggregater i et ret lyst nukleoplasma, og kærnemembranen er distinkt. Beliggenheden angives noget forskelligt, idet *Sigurdson*, som undersøger in situ, finder den midt i cellen, medens *Kling*, som undersøger frie celler, som anført finder, at det er særlig karakteristisk med ekscentrisk beliggenhed, således at kærnen rører eller endog krydser cellegrænsen. *Efskind* har fundet, at kærnerne i synoviocyterne ofte har *to distinkte nukleoli, der ligger midt i kærnen*.

En grundig undersøgelse stammer fra 1930, hvor *Kling*, for at kunne identificere de frie synoviocyter i ledvæsker, sammenlignede udstrykningspræparater fra ledvæskesediment med udstrykningspræparater fremstillet af afskrab fra samme patient, som led af villøs synovitis i knæet. Til begge præparater blev benyttet

Wright's farvemethode. *Kling* mener med denne baggrund at kunne identificere synoviocyterne i udstrygningspræparater fra ledvæskesediment. *Kling* angiver desuden, at »the synovial cells are apt to indicate the change which takes place during the inflammatory process in the synovial tissue« i modsætning til lymfocytter og polymorfnukleære leukocytter, der udtrykker noget om »the circulatory reaction«. *Kling* mener, at når ledvæsker indeholder mere end 15 % synoviocyter, tyder dette på proliferative forandringer af synoviocytlaget i synovialmembranen, og at mere end 25 % synoviocyter tyder på *villøs degeneration af synovialmembranen*.

Cellulære elementer i det subsynoviale bindevæv

I det specialiserede bindevæv under synoviocytlaget hører den fremherskende celletype til fibroblastgruppen. *Castor* har udført differentialtælling i normale synovialmembraner, idet han medtog en dybde på 70 μ fra synovialmembranens overflade. Han fandt følgende middelhypighed i %: »intimal cells« 49,0 %, »unclassified connective tissue-cells« 38,8 %, mastceller 2,8 %, endothelceller 9,3 %. Under begrebet »unclassified connective tissue-cells« henregner han »fibroblasts«, histiocytes and primordial mesenchymal cells«. I patologiske synovialmembraner udgør glatte muskelceller i karvægge ofte en væsentlig del af cellerne.

En oversigt over funktionelle forhold for bindevæv findes i et arbejde af *Movat* 1960. *Fibroblasterne* er impliceret i dannelsen af forskellige bestanddele i bindevævet – bl. a. kollagene fibriller. I snit, der er indlejret i paraffin, findes ved lysmikroskopi, at fibroblasternes kerner er aflange med et svagt farvet kromatin-netværk. Granula af forskellig størrelse findes i cytoplasmaet og kan have forbindelse med syntesen af kollagen. Ved elektronmikroskopi ses det, at ergastoplasmaet bærer mange ribosomer på membranerne. *Vævshistiocytterne og plasma-cellerne* er antistofproducerende og *mastcellerne* danner bl. a. histamin samt serotonin, stoffer, der begge har betydning for karpermeabiliteten. Derfor må alle disse cellulære elementer være aktive i en eller flere af inflammationsfaserne ved bindevævssygdommene.

De forskellige former for *betændelsesceller* forekommer i vekslende mængde afhængig af inflammationens kvalitet og kvantitet. På grund af mange fagocyterende celler og rigelig forsyning med lymfe- og blodkar mener *Efskind*, at man med nogen berettigelse kan betragte synovialmembranen som et led i det retikulo-endoteliale system.

Mastcellen

Mastcellen i synovialvævet fortjener en særlig omtale. Der har været delte meninger om dens funktion i dette væv, som i bindevæv i øvrigt. Morfologisk sker der iøjnefaldende forandringer i dens udseende og mængde under inflammation.

Vævsmastcellens morfologi blev beskrevet af *Ehrlich* i 1877. Der hengik derefter mange år, før man fik kendskab til denne celles funktion. 1937 omtaler *Jorpes & al.*, at heparin er det stof, der er ansvarligt for metakromasien i mastcellens granula, og samme år finder *Holmgren & Wilander*, at der er overensstemmelse mellem estersvovlsyreindholdet i forskellige organer og mængden af mastceller. *Riley's* påvisning i 1953 af særlig stor histaminproduktion i mastcellerne har givet anledning til flere arbejder om faktorer, der kan provokere en frigørelse af histamin fra mastcellerne. Samtidig med massiv frigørelse af denne biogene amin, sker der udtalte morfologiske forandringer i mastcellen.

Mastcellens forhold i synovialmembranen er her i landet beskrevet udførligt af *Asboe-Hansen* 1950 b. Forf. finder adskillige mastceller i synovialmembranen; dybest i vævet er de kraftigere granuleret end mere superficielt. *Asboe-Hansen* konstaterer, at mastcellegranula farves som hyaluronsyre. På grundlag af ensartetheden i sammensætningen af heparin og hyaluronsyre (aminosukkeret er henholdsvis sulfateret og acetyleret), har *Asboe-Hansen* i 1951 antaget, at heparin eller heparinlignende forstadier fra mastcellen omdannes til hyaluronsyre. *Asboe-Hansen* mener, ud fra sine undersøgelser, at den mucinøse substans i synovialvæsken er dannet af mastceller i synovialmembranen. Massen af mastceller i organismen hos pattedyr er af ganske anselig størrelse. *Asboe-Hansen* angiver således i 1959, at mastcellemassen er større end leveren.

I sin monografi »The mast cells« fra 1959 giver *Riley* en stor oversigt over litteratur om mastcellen. Kun på nogle få sider behandles forandringer under patologiske forhold. Det omtales, at mange forff. er enige om, at mastcellerne forsvinder temporært ved akut inflammation for senere, når det akutte præg forsvinder, og de tenformede fibroblaster udvikler deres fibriller, at øges progressivt i mængde i det afficerede område. Så længe den proliferative fase vedvarer, øges den lokale mastcellepopulation (*Bensley* 1950). Når helingen skrider frem, aftager mastcellemængden, og i fast arvæv findes ikke mastceller. Dette passer med *Ehrlich's* antagelse i 1877 om, at der synes at findes en funktionel forbindelse mellem mastcellen og bindevævet.

Under normale og patologiske forhold observeres kvantitative og kvalitative forandringer for mastcellerne, men vanskeligheden ligger i fortolkningen af de observerede forandringer. *Riley* har i 1954 forsøgt at give en forklaring på mastcellernes funktionelle deltagelse i bindevævets omsætning. *Riley* fremhæver, at grundsubstansens diffuse metakromasi og mastcellernes granulære metakromasi antagelig har en invers funktionel relation til hinanden, hvordan deres kemiske slægtskab så end er.

Ved påvirkning med forskellige enzymer – f. eks. ribonuklease og desoksyribonuklease – påviste *Keller* 1961, at de morfologiske forandringer og mængden af frigjort histamin fulgte nogenlunde ad. *Keller* var også i stand til med en antigen-antistofreaktion (mastcellerne var på forhånd sensibiliserede in vitro med antistof; antigen blev tilsat for at udløse reaktion) at fremkalde mastcelledisruption og

histaminfrigørelse. De morfologiske forandringer efter enzympåvirkning beskrives på følgende måde: »Wenige Sekunden nach Zufügen der Fermentlösungen kommt es zu explosionsartigem Platzen der Mastzellgranula, zu starker Schwellung der Zellen sowie zum Austreten von Granula aus diesen«.

Ophobning af mastceller ved patologiske tilstande hos mennesket ses ved urticaria pigmentosa (*Asboe-Hansen* 1950 a), hvor der er fokal ophobning i dermis. *Ehrlich* omtalte i 1877 ophobning af mastceller ved kronisk inflammation og i omegnen af tumorer. *Burkl* 1952 mener, at mastcellernes tilstand under patologiske forhold taler for, at mastcellerne har en specifik opgave i bindevævet. Egentligt mastocytom hos mennesket er kun omtalt af *Hissard & al.* 1950.

I et arbejde om mucinøse substanser og mastceller i hudens bindevæv hos mennesket behandler *Asboe-Hansen* normale og patologiske forhold. *Asboe-Hansen* beskriver dog ikke RA, der også kan give anledning til hudforandringer. Derimod behandles hudforandringer ved lupus erythematosus disseminatus (LED); forf. finder ved denne sygdom, at hyaluronsyremængden – bedømt ved metakromatisk farvning med toluidinblåt – er forøget i corium. Desuden findes mastcelleintensiteten forøget parallelt med hyaluronsyreophobning, især ved de tidlige læsioner.

»There is no real difference between structure and function; they are the two sides of the same coin. If structure does not tell us anything about function it means we have not looked at it correctly«.

Szent-Gyorgyi 1950.

Funktionen af membrana synovialis som helhed

Synovialmembranen anses for at være af væsentlig betydning ved produktion af ledvæske. Ændring i synovialmembranens funktion ved RA må være et hovedtema for udforskning af sygdommen. Der er oplagt forøgelse af aktiviteten af flere lysosomale enzymer i den rheumatoide synovialmembran. Dette er vist ved lysmikroskopi af *Hamerman & al.* 1961 og ved elektronmikroskopi af *Barland & al.* 1964. I den anledning kan man erindre sig de overvejelser, der er gjort om: fagocytose → frigørelse af lysosomale enzymer fra cellerne → lokal vævsnedbrydning, og at en sådan mekanisme kan være medvirkende til at vedligeholde en inflammatorisk proces (*Hamerman & Barland* 1966).

Synoviocytternes funktion

Ud fra morfologien, som den er registreret ved elektronmikroskopi, har *Hamerman & Barland* forsøgt at tolke den funktionelle betydning af synoviocyterne. Type A-cellerne, der har vakuoler, mange filopodier, Golgi-apparat og lysosomer, betragtes som celler, der er impliceret i fagocytose og fordøjelse af materiale. Type B-cellerne indeholder endoplasmatisk retikulum og minder efter dette om plasmaceller og andre celler, der er engageret i proteinsyntese. Det er dog efter *Hamerman*

man & Barland ikke afgjort, at A- og B-celler udgør forskellige cellelinier eller repræsenterer funktionelt forskellige former af samme celletype. En inddeling i type A- og type B-celler i synoviocytlaget benyttes også af Norton & Ziff 1966, som finder, at type A-cellen i synoviocytlaget repræsenterer en fagocyterende celle med mange lysosomer, og type B-cellen er impliceret i proteinsyntese og indeholder endoplasmatisk retikulum beklædt med ribonukleoproteinpartikler. Skønt inddeling i disse to celletyper ikke er specifik for synoviocytlaget, men forekommer i bindevæv i almindelighed, mener Norton & Ziff, at disse cellulære elementer ikke forekommer så koncentreret i noget andet væv.

Produktion af sure mukopolysakkarider i synoviocyterne er sandsynliggjort af Hamerman & Ruskin 1959 og Maibach 1953. Til støtte for den antagelse, at hyaluronsyre kan syntetiseres i synoviocyterne kan nævnes, at Hamerman & Blum 1959 i synoviocyterne finder særlig stor koncentration af nogle oksydative enzymer, der deltager i syntesen af glukuronsyre, idet de benytter tetrazoliumteknik, hvorved reduceret tetrazolium aflejres i cellerne. Coulter 1962 konkluderer ud fra sine elektronmikroskopiske undersøgelser, at mikrostrukturene i synoviocyterne tyder på moderat stofskifteaktivitet og ikke er uforenelige med produktion af mukopolysakkarider. Coulter finder en transport mellem synoviocyterne og ledhulen; Coulter omtaler mitokondrier som tegn på metabolisk aktivitet, tydeligt Golgi-apparat samt vakuoler.

Det er bevist, at synoviocyterne har med produktion af andre substanser at gøre. Både i normalt og i artritisk synovialvæv er fundet sure fosfataser. Hamerman & al. og Smith & Hamerman 1962 har påvist øget indhold af sure fosfataser i ledvæsken ved RA.

Det retikulo-endoteliale system (RES) i synovialmembranen

Synovialmembranen må også betragtes under en anden synsvinkel. Specielt på baggrund af de voldsomme ophobninger af forskellige slags mere eller mindre klassificerbare bindevævsceller samt mere eller mindre umodne celler af plasma-cellerækken, der kan forekomme ved RA. Efskind 1947 har ved undersøgelse med intraartikulær Thorotrast fundet store mængder fagocyterende celler subsynovialt, selv i normale led. I denne forbindelse kan nævnes, at Lenocho & al. 1962 efter undersøgelse over infiltration med celler i muskler ved RA konkluderer, at man ud fra et morfologisk synspunkt finder, at cellerne sandsynligvis repræsenterer en aktivisering af RES. Analogt med dette kan man betragte det subsynoviale væv som et område af RES.

Signifikant generaliseret forstørrelse af lymfeknuder findes ofte ved RA (Motulsky & al. 1952). Denne forstørrelse antages at være udtryk for generaliseret påvirkning af det lymfatiske apparat ved den systematiserede lidelse RA. Motulsky & al. mener, at det lymfatiske system og RES kan have betydning for patogenesen ved RA, og de resultater, der er opnået med kvælstofsennepegs gas (Jiménez & al.

1951) tyder i samme retning. Den lokale ophobning af immunologisk aktive celler i den rheumatoide synovialmembran og den lokale produktion af γ -globulin samt rheumatoid faktor (RF) (Mellors & al. 1959) passer godt til lokal immunologisk aktivitet i synovialvævet. Norton & Ziff finder ved elektronmikroskopi, at den mononukleære celleinfiltration i synovialvævet passer med »delayed hypersensitivity reaction«, men at plasmacelleintensiteten er særlig høj ved RA.

Foruden produktion af substanser lokalt i synovialvævet og tilstedeværelse af immunologisk aktive elementer lokalt i synovialvævet omfatter dette væv flere funktioner. Når man betragter ledhulen som en stor vævsspalte, vil to strukturer skulle passeres af *de substanser, der udskiftes mellem blod og ledvæske*, nemlig en endothelvæg og intercellulære rum i synovialmembranen. Efter Bauer & al. 1933 skulle proteiner – i modsætning til små, let diffusible substanser – fjernes fra leddene via lymfesystemet.

Metoder og eksperimenter ved egne undersøgelser af synovialvæv

Formålet med undersøgelse af synovialvæv i eget arbejde har været en kvalitativ og kvantitativ bedømmelse af patologiske forandringer for en række fænomener. Det har været et ønske at sammenligne resultater fra undersøgelse af synovialvæv med kliniske kriteriesymptomer.

Der har under indarbejdning af synovialvævsundersøgelse været benyttet farvemethoder, som ikke synes at give et forøget kendskab til synovialvævsforandringer. Farvning for amyloid med metylviolet har i intet tilfælde givet positivt resultat. Det kan nævnes, at i organismen som helhed fandt *Fingerman & Andrus* 1942 amyloidose i ét eller flere organer hos 21 % af 61 secerede patienter med RA. Farvning med PAS har vist øget PAS-positivitet for kæmpecellerne, men i øvrigt ikke afsløret nye forandringer.

Til den rent morfologiske beskrivelse af de behandlede fænomener (se tabel 37) har snit farvet med hæmatozylin-eosin samt a.m. van Gieson-Hansen leveret de væsentligste oplysninger. Men også til den morfologiske beskrivelse har man ofte støttet sig til specialfarvninger. Farvning a.m. Unna-Pappenheim (for pyroninofili) og med alcianblåt (for sure mukopolysakkarider) har af og til været en hjælp til at lokalisere strukturer. Påvisning af fibrin er foretaget med farvning a.m. Mallory.

De fleste af farvemethoderne er almene og benyttet rutinemæssigt i histologien. Til påvisning af et par substanser er benyttet farvemethoder, der efter forskellige forskningsretningers mening har mere eller mindre krav på at blive betegnet som histo-kemiske. Til karakterisering af kæmpeceller i synovialvævet er benyttet PAS-reaktionen. Denne reaktion påviser tilstedeværelse af hexoser (Pearse 1960). Alcianblåt påviser sure mukopolysakkarider (herunder hyaluronsyre). Farvemethoden

påviser karboksylgrupper og ikke kun sulfatgrupper (*Spicer* 1960). Toluidinblåt anses også for at påvise »sure mukopolysakkarider«.

Teorien for metakromasifænomenet er omstridt (*McManus* 1954), og empiri er et dominerende træk ved tolkning af de resultater, der opnås med metakromatiske farvemethoder. Farvning a.m. Unna-Pappenheim giver udtryk for proteinomsætning (*Roy & al.* 1966).

Forskellige forff.'s påvisning af mukopolysakkarider og ribonukleinsyre (RNA) i synovialmembranen (under normale og patologiske forhold)

Mukopolysakkarider

Resultaterne af undersøgelse for disse substanser i synovialvævet synes ofte præget af mangel på definitioner. Ved sammenligning af forskellige forff.'s resultater kommer af samme årsag vanskeligheder frem. *Castor* 1960 fandt i den normale synovialmembran, at den eneste celle, der konstant udviste metakromasi ved farvning med toluidinblåt, var mastcellen. Synoviocytternes cytoplasma farvedes i reglen kun svagt metakromatisk. Inkubation med *testikulær* hyaluronidase ændrede ikke den cytoplasmatiske metakromasi sikkert, medens inkubation med ribonuklease ved 37° C i en time tydeligt forringede den metakromatiske farvning, og syrehydrolyse med 1 n saltsyre ved 60° C i 10 minutter fjernede det meste af det metakromatiske materiale. Farvning af synoviocytternes cytoplasma med alcianblåt ved pH 5,0 tyder på tilstedeværelse af andre syreradikaler end RNA. Med PAS kunne *Castor* ikke farve cytoplasmaet i synoviocyterne sikkert. Forf. fandt, at ca. halvdelen af biopsierne fremviste mere eller mindre intercellulær metakromasi i grundsubstansen, men hverken alcianblåt ved pH 5,0 eller PAS gav sikker intercellulær farvning. Også i nogle enkelte frysetørrede synovialbiopsier – hvor bortdiffusion af farvbart surt materiale er minimal – fandtes udtalt intercellulær metakromasi; inkubation af sådanne snit med ribonukleasefri testikulær hyaluronidase fjernede metakromasien.

Davies 1942 kunne i intet tilfælde observere nogen som helst metakromasi af overfladecellerne ved farvning med toluidinblåt i normale led. *Hamerman & Ruskin* 1959 fandt ved undersøgelse af normale knæled ingen metakromasi af synoviocytternes cytoplasma, men let metakromasi for synoviocytternes matriks. Både streptokok- og testishyaluronidase kunne fjerne denne metakromasi, men *virksomheden af streptokokhyaluronidase var mest udtalt*; *Hamerman & Ruskin* mener ikke, at streptokokhyaluronidase tidligere har været benyttet til histologiske studier for at lokalisere hyaluronat i synovialmembranen. *Hamerman & Ruskin* finder *overhovedet ingen påvirkning af testikulær hyaluronidase på mastcellerne, medens streptokokhyaluronidase fjerner disse cellers metakromasi fuldstændigt* efter 4–5 timer. *Lever & Ford* 1958 påviste ved histo-kemiske undersøgelser af normale synovialmembraner fra mennesker, katte og kaniner en stærk PAS-positivitet for

synoviocyttens cytoplasma og i det intercellulære materiale mellem disse celler. De dybere lag af synovialmembranen farvedes kun svagt. Reaktionen var upåvirket ved behandling med saliva og hyaluronidase. *Lever & Ford* mener, at det indikerer et indhold af mukopolysakkarider i overfladecellerne.

Maibach 1953 har i en afhandling undersøgt nogle histo-kemiske forhold i synovialmembranen; forf. benyttede overvejende dyremateriale, idet der kun blev undersøgt synovialmembraner udtaget postmortelt fra 12 humane knæled. Hovedvægten blev lagt på undersøgelse for hyaluronsyre, og dertil blev benyttet Hale's farvemethode. Undersøgelserne viste, specielt hos oksen, en tydelig blåfarvning af »synovialis«, idet farvestyrken tiltog mod den frie overflade. Ekstracellulært slim reagerede positivt. Hos mennesket er hyaluronsyrereaktionen svagere end hos oksen, men »synovialis« stod i tydelig kontrast til underlaget. *Maibach* fremhæver, at hyaluronsyre påvisningen er tydeligst ved friskt materiale, og 24 timer efter dødens indtræden lykkes det ikke at påvise hyaluronsyre mere. *Maibach* kunne påvise nedbrydning med forskellige bakterielle hyaluronidaser. Samme forf. præciserer, at forskellig sammensætning for de metakromatiske farvestoffer kan være årsagen til forskellige resultater for metakromasi i synovialmembranen; men forf. konkluderer ud fra sine resultater med farvning a. m. Hale, at synoviocyttene danner hyaluronsyre. *Maibach* mener, at det er en nærliggende tanke, at synovialmucinet er et produkt fra synoviocyttene. Produktionen skulle ikke ske ved en degeneration, men ved en sekretion. Synoviocyttene er i besiddelse af de enzymer, der er nødvendige til denne stofskifteproces.

Burkl & Sonnenschein 1952 har benyttet farvning med toluidinblåt. Disse forff. mener ikke, at der tidligere i litteraturen er offentliggjort undersøgelser over fordelingen af mukopolysakkarider i synovialmembranen ved forskellige sygdomme. *Burkl & Sonnenschein* benytter synovialvæv udtaget ved artrotomi af knæleddet; forff. fikserer med 4 % basisk blyacetat med en ringe tilsætning af formol og farver med 1/2 % toluidinblåtopløsning. Ved de inflammatoriske ledlidelser fandtes kraftigere og mere udbredt metakromasi i synovialmembranen i sammenligning med normale led. Mastcellemængden var forøget ved subakut, men specielt udtalt ved kronisk ledlidelse.

Ribonukleinsyre (RNA)

Synoviocyttene er meget aktive celler, hvilket både fremgår af histo-kemiske undersøgelser og morfologiske studier. De forskellige lag i synovialmembranen er alle af mesenkymal oprindelse, og man må – på baggrund af slægtskabet med fibroblasterne – kunne vente en stor omsætning af RNA i synoviocyttens cytoplasma. Det antages almindeligvis, at der findes korrelation mellem en celledens indhold af RNA og intensiteten af dens proteinsyntese. Som grundlag for dette har man oplysningen, at stort indhold af cytoplasmatisk RNA tyder på høj proteinintensitet (*Caspersson* 1941). Bl. a. har *Bing & al.* 1945 påvist, at der forekommer

ophobning af RNA i cellernes cytoplasma under antistofdannelse. Det kan have interesse at betragte omsætningen af RNA i synoviocyternes cytoplasma ved RA. Disse celler, med deres nære tilknytning til aktivt inflammationsfokus ved RA, kan tænkes at give oplysninger om ændringer i proteinomsætning og fingerpeg om eventuel antistofproduktion i cellerne.

I eget arbejde er udført histo-kemiske undersøgelser på synovialbiopsierne fra patienter med RA med henblik på påvisning af RNA. Der er farvet med metyl-grønt-pyronin a. m. Unna-Pappenheim og fordøjet med ribonuklease a. m. *Brachet* 1941 for at sikre, at den røde farve, der frembringes, hidrører fra RNA. For at få indtryk af farveintensiteten i synovialvævs bindevævsceller er sammenlignet med pyroninofile plasmaceller dybere i synovialmembranen.

Farvning a.m. Unna-Pappenheim af synovialmembranen ved RA er foretaget af *Wilkinson & Jones* 1963, som på den måde påviser plasmaceller, men i øvrigt ikke omtaler særlige træk ved farvning med metoden.

Enzymfordøjelser i eget arbejde

For at få et indtryk af, hvilke substanser, der påvises med de benyttede histo-kemiske farvemetoder, har man undersøgt farvbarhed før og efter påvirkning med forskellige enzymer. Det har især været for at sikre sig, at de områder, der er pyroninofile, påvirkes med ribonuklease, og de områder, der farves med alcian- og toluidinblåt, påvirkes af hyaluronidaser.

Virkningen af enzymer på den metakromatiske substans i synovialmembranen (farvet med toluidinblåt)

Vævssnit, der gav metakromasi subsynovialt ved farvning med toluidinblåt, er påvirket med forskellige enzymer. Skær af metakromasi i vævet og specielt omkring karrene er ikke regnet som positiv reaktion. I tabel 38 er opført resultaterne fra 10 biopsier. Der er farvet med toluidinblåt før og efter behandling med streptokokhyaluronidase, testishyaluronidase (*Invasin*), ribonuklease, neuraminidase samt pepsin. Indtrykket er, at der sker en tydelig reduktion af metakromasien både med streptokok- og testishyaluronidase. Streptokokhyaluronidase fjerner metakromatisk substans fra lokalisationer uden sulfatholdige sure mukopolysakkarider (*Bunting* 1950). Ribonuklease er ganske uden effekt på metakromasien. Neuraminidase synes at have svag effekt. Pepsin har en gennemgribende virkning (ikke vist i tabellen), idet vævets struktur ganske bliver ødelagt, og metakromasien forsvinder. Man må tænke sig, at der i forbindelse med pepsinets nedbrydning af strukturen sker en bortskylning af de stoffer, der giver anledning til metakromasi. Der har *ikke* været sikker *metakromasi* i de undersøgte synovialbiopsier for *synoviocyterne*.

Konklusion

Den substans, der påvises gennem metakromasi med toluidinblåt, har kunnet fjernes både med testis- og streptokokhyaluronidase.

Virkningen af enzymer på den substans, der farves med alcianblåt i synovialmembranen

Tre områder i synovialmembranen har kunnet give alcian-positivitet, nemlig synoviocytlaget, karrene og de diffuse områder ind imellem strukturerne = grundsubstansen. Snit fra 36 forskellige patienter er farvet med alcianblåt før og efter behandling med testishyaluronidase, streptokokhyaluronidase, ribonuklease samt pepsin.

Resultatet af farvning med alcianblåt er angivet i plusser (fra 0 til +++). Der er ved bedømmelsen taget hensyn til alle tre områder, der har vist sig alcian-positive. I tabel 39 findes resultatet for en optælling af plusser inden for de benyttede enzymer. Der er dels udført en optælling af points (plusser) i snit, hvor enzymet ikke er benyttet, og dels i snit, der har været udsat for enzymfordøjelse. Der burde være samme antal points i alle kontrolgrupper, hvor der ikke har været enzympåvirkning. Den forskel, der findes, er dog tilladelig i betragtning af, at det er en subjektiv bedømmelse, der benyttes ved karaktergivningen.

For streptokokhyaluronidase er i alle tilfælde påvist, at der enten var et fald eller ingen ændring i farveintensiteten. For pepsin er i alle tilfælde påvist, at der enten var en stigning eller ingen ændring i farveintensiteten. For streptokokhyaluronidase, ribonuklease og pepsin er der tale om signifikante forskelle.

Testishyaluronidase (Invasin) har ikke haft nogen reducerende virkning på alcian-positiviteten. Streptokokhyaluronidase har haft en slående og kraftig virkning, idet alcian-positiviteten er reduceret betydeligt både for synoviocyterne og subsynovialt.

Ribonuklease har haft en let reducerende virkning på alcian-positiviteten.

Pepsin har fået alcian-positiviteten til at træde tydeligere frem, måske p. g. a. fjernelse af slørende proteinbestanddele.

Mastceller er i flere tilfælde fundet alcian-positive. Som det var tilfældet med farvning a. m. Unna-Pappenheim, har alcianblåt også i adskillige tilfælde været til stor hjælp ved lokaliseringen af synoviocyttag. Synoviocytlaget står ofte som en iøjnefaldende blå bræmme, der indrammer det subsynoviale væv.

Konklusion

Den substans i synoviocyter og subsynovialt, der påvises med alcianblåt, har kunnet nedbrydes af streptokokhyaluronidase.

Virkningen af ribonuklease på pyroninofilien i synovialmembranen

Virkningen af ribonuklease er undersøgt a. m. *Brachet* 1941. Snit fra 60 forskellige patienter er behandlet med ribonuklease og farvet a. m. Unna-Pappenheim. Et kontrolsnit føres gennem proceduren bortset fra enzympåvirkningen.

Ved bedømmelsen af positiviteten af pyroninofilien er benyttet de områder i snittene, der har været kraftigst pyroninofile, idet degenererede celler ikke kan forventes at være optimalt farvede.

Der har i de ubehandlede præparater været en *udtalt* kontrast mellem grundsubstansen, kar, fibriller og i nogen grad fibroblaster over for synoviocytter og plasmaceller. Denne kontrast ophæves så godt som fuldstændigt ved behandling med ribonuklease.

Mastcellerne ses meget stærkt pyroninofile i præparaterne farvet a. m. Unna-Pappenheim, specielt gælder dette mastcellegranula. Farvning a. m. Unna-Pappenheim kan ofte være en hjælp til at lokalisere områder med synoviocytter p. g. a. den kraftige pyroninofili af synoviocytlaget.

Konklusion

Synoviocytter og plasmaceller er kraftigt pyroninofile. Pyroninofilien svinder ved påvirkning med ribonuklease som udtryk for, at det har været RNA, der har forårsaget pyroninofilien.

Fiksering og farvning

Fiksering af vævet

Til metakromasiundersøgelsen med toluidinblåt er anvendt fiksering med 4 % basisk blyacetat, som angivet af *Holmgren & Wilander* 1937. I øvrigt er der benyttet fiksering med 10 % vandig formalin til væv, der er farvet med de øvrige farvemethoder. Alle vævsstykker har haft små dimensioner, af millimeters størrelse; derfor må man regne med, at fikseringsvæsken har haft mulighed for at gennemtrænge hele vævsstykket.

Alt væv har under den histologiske teknik været indlejret i paraffin og er skåret på almindelig mikrotom.

Farvningsmetoder

Farvning med toluidinblåt, metylviolet, PAS samt a. m. Mallory er udført på samme måde som angivet i *Hans Ewald Christensen's* disputats om amyloidosestu-

dier i 1963. Farvning med alcianblåt og a. m. Unna–Pappenheim er foretaget som nedenfor anført.

Alcianblåtfarvning

1. Afparaffinering som sædvanlig
2. Skyl i destilleret vand – 5 min.
3. Hæmatoxylin Carazzi – 15 min.
4. Rindende vand – 5 min.
5. Destilleret vand – 2 min.
6. *Alcianblåt* – 10 min.
7. Destilleret vand (2 hold) – 5 min. i hvert hold
8. Fosformolybdænsyre – 10 min.
9. Destilleret vand – 5 min.
10. *Chlorantine fast red* – 10 min.
11. Destilleret vand – 5 min.
12. Igennem alkohol som sædvanlig
13. Xylol.

Alcianblåt:

1 % alcianblåt i 3 % eddikesyre.

Fosformolybdænsyre:

Fosformolybdænsyre 1 % vandig.

Chlorantine fast red:

Chlorantine fast red 5B 0,5 % vandig.

Unna–Pappenheim

1. Afparaffinering som sædvanlig
2. Metylgrønt–pyroninopløsning – 10 min.
3. Tryk af i filtrerpapir
4. n-butylalkohol (almindelig teknisk)
(2 hold) – 2 min. i hvert hold
5. Xylol.

Fremstilling af farveopløsning:

500 ml acetat–buffer pH 4,5

500 ml destilleret vand

20 ml 2 % metylgrønt (vandigt)

2 g pyronin.

Pyroninen filtreres to gange, hvorefter de 20 ml metylgrønt tilsættes. Med denne farvevæske er farvetiden 10 minutter i begyndelsen.

De serologiske metoder

I arbejdet er benyttet tre serologiske metoder, der er introduceret i fysisk-kemisk afdeling, Statens Seruminstitut, i forbindelse med forfatterens tilslutning til afdelingen fra 1959. Det drejer sig om antihuman-globulin-konsumptions-testen (AGKT) til påvisning af substanser (»antinukleære faktorer«, ANF), der kan bindes af kærnemateriale. Desuden en indirekte LE-celle-test, der påviser én antinukleær faktor gennem et morfologisk fænomen. Endelig RAT (Rheumatoid Artrit Test, »Latex Fixation Test«), der påviser rheumatoid faktor (RF).

Disse serologiske undersøgelsesmetoder blev indført som hjælpemidler ved diagnosticering af RA og LED i forbindelse med indsamling af patientmaterialer. Desuden har det været et formål at bedømme kliniske symptomer (»kriteriesymptomer«) på baggrund af resultater af de serologiske undersøgelser. Dette synspunkt er inspireret af et ønske om at kunne undersøge forhold ved RA med lignende forhold ved den beslægtede bindevævslidelse lupus erythematosus disseminatus (LED). Man har valgt LED som en sammenligningsgruppe, der kan repræsentere diffus vævspåvirkning.

I det følgende gøres nøjere rede for AGKT, medens LE-celle-testen og RAT omtales mere overfladisk. AGKT er i virkeligheden en serologisk metode; men betegnelsen *benyttes i nærværende arbejde også som udtryk for resultatet af metoden* (koncentrationen af »de antinukleære faktorer«).

Bestemmelse af »antinukleære faktorer« (ANF) med anti-human-globulin-konsumptions-testen (AGKT)

Fra flere sider er identificeret en gruppe separate serumfaktorer, der kan reagere med forskellige kærnebestanddele (*Robbins & al.* 1957 og *Holman & al.* 1959).

ANF kan påvises med immunologiske standardprocedurer. Dette kan ske gennem påvisning af γ -globulin (som repræsentant for ANF), der er fæstnet til en kærnes overflade (eller til forskellige kærnebestanddele). En sådan påvisning kan foregå ved AGKT og ved fluorescerende antistofteknik. Disse procedurer må anses for at være følsomme, men kan ikke skelne én antinukleær faktor fra en anden og vil også afsløre absorberede γ -globuliner, der ikke er specifikke – d. v. s. ikke

består af ANF. Der findes i litteraturen mange eksempler på metoder, hvor en fraktion af kærnen indgår som antigen i reaktionen. En simpel agglutinationsreaktion med Latexpartikler, beklædt med kalvethymusnukleoprotein, blev benyttet af *Christian & al.* 1958. Agglutinationsresultaterne i et LED-materiale svarede i det store og hele til de resultater, der blev opnået for LE-celle-testen.

Holborow & Johnson 1965 har vist, at den antinukleære aktivitet i LED-sera overvejende er af 7-S-karakter og i RA-sera af 19-S-karakter. Videre mener *Holborow & Johnson*, at der ved RA kan være tale om bispecifikke molekyler af makroglobulin, hvor hvert molekyle både er bærer af ANF-aktivitet og RF-aktivitet. En nøjere uddifferentiering af disse serologiske problemer ligger uden for nærværende arbejdes rammer.

Metodikken for AGKT

Til påvisning af ANF er i eget arbejde benyttet en metodik, der er udarbejdet af *Miescher* i 1957. Det drejer sig om anti-human-globulin-konsumptionsteknik til påvisning af antistoffer, udarbejdet i 1955 af *Steffen*. Som antigen benyttes i seroreaktionen *helkærne*, og uddifferentiering af forskellige kærneelementer er ikke benyttet. Seroreaktionen kan påvise inkomplette antistoffer.

Det benyttede antigen: cellekærner fra svinebriserler. *)

Den benyttede metode: anti-human-globulin-konsumptions-testen (AGKT).

Grundlaget for testen er den af *Steffen* beskrevne påvisning af antistoffer ved fjernelse af anti-human-globulin fra et system. Ud fra dette udarbejdedes af *Miescher* teknikken til påvisning af »LE-faktorer«, d. v. s. ANF. AGKT-metoden kan også benyttes til påvisning af andet end ANF. Ved at lade andre væv af forskellig art indgå som antigen kan, som vist af *Steffen* 1958, påvises forskellige vævsautoantistoffer. *Dausset & al.* 1961 har med AGKT påvist antistoffer mod cytoplasma i leukocyter i sera fra patienter med LED. Til denne undersøgelse fandtes AGKT bedre egnet end undersøgelse med fluorescerende antiglobulin.

Princip: Frie kærner besidder evnen til at binde antinukleær substans til sig. Når denne antinukleære substans frigøres, er den i stand til at binde anti-human-globulin, og man vil derfor kunne se titerfald p. g. a. anti-human-globulinforbrug. Dette titerfald kan måles ved som indikator at benytte tilsætning af rhesus-sensibiliserede røde blodlegemer, der også binder anti-human-globulin.

Fremstilling af antigenet: Man ønsker at fremstille et ensartet præparat. De optimale forhold vil være fuldstændig fjernelse af alt uønsket væv, således at kærnerne er tilbage i hel tilstand. Til fremstilling af kærner benyttes svinebriserler, idet man såvidt muligt har udtaget briserlerne fra unge svin, som vejer ca. 60 kg. Briserlerne udtages få minutter efter grisenes død og anbringes i en iskold 9 %

*) Briserlerne er stillet til rådighed af Ringsted Svineslagteri.

sakkaroseopløsning, hvori de befinder sig ca. 18 timer, indtil den videre forarbejdning kan foregå (der overholdes hele tiden temperatur omkring 0° C).

I proceduren benyttes 9 % sakkaroseopløsning som skyllevand. Svinebriserne renses omhyggeligt for bindevæv, og eventuelle hæmatomer klippes fra. I køleskab hakkes briserne i kødhakkemaskine; derefter destrueres det hakkede videre i en Ato-mixer opslæmmet i sakkaroseopløsning. Det findelte væv filtreres herefter igennem gaze, og der skylles efter med sakkaroseopløsning. Den farslignende substans, der bliver tilbage i gazen bortkastes. Vævssuppen, der er løbet gennem gazen, køres – i kølerum – flere gange gennem Potter's maskine, der ses i fig. 6 (Potter & Elvehjelm 1936).

1. gang Potter
1. gang centrifugering i 20 minutter; der tilsættes sakkaroseopløsning
2. gang Potter
2. gang centrifugering i 20 minutter; der tilsættes sakkaroseopløsning
3. gang Potter
3. gang centrifugering i 10 minutter; der tilsættes sakkaroseopløsning
4. gang Potter
4. gang centrifugering i 10 minutter. Herefter vaskes med *fysiologisk saltvand*
5. gang Potter
5. gang centrifugering i 10 minutter; der tilsættes fysiologisk saltvand
6. gang Potter
6. gang centrifugering i 10 minutter.

Efter hver centrifugering foretages dekantering og tilsætning af sakkaroseopløsning eller saltvand. Til slut dekantering, hvorefter bundfaldet fra centrifugeglassene overføres til flasker til *frysetørring*.

En nærliggende teknik er benyttet af *Allfrey* 1954 til fremstilling af frie kærner fra kalvebriser. *Fripræparerede og lyofiliserede kalvethymuskærner* blev af *Baugh & al.* 1960 benyttet til fluorescerende antistofteknik. Det er det store indhold af cellekærner i thymus, der gør dette organ velegnet til fremstilling af frie kærner. Thymus fra unge dyr har så løst et bindevævsnet, at præparationen foregår let efter den angivne metode.

Teknik ved udførelse af AGKT

En skematisk fremstilling af metodikken for AGKT findes i et oversigtsarbejde af *Miescher* fra 1959. Til én undersøgelse benyttes 10 mg frysetørret kærnemasse. Kærnerne opslemmes i et pilotglas i 1 ml fysiologisk saltvand og 1 ml patientserum. Man lader altid en serumprøve fra en patient med kendt positiv AGKT gå gennem proceduren på samme måde som de ukendte prøver.

Pilotglassene inkuberes ½ time ved 37° C for at opnå optimale betingelser for binding af ANF til kærnerne. Herefter vaskes cellekærnerne fem gange i fysiologisk saltvand, der er

sikkert proteinfrit og har en temperatur på 4° C. Efter vask kan man regne med, at protein-stoffer, der ikke er bundet til kærnerne, er fjernet, og at man ikke kan få falsk positiv reaktion på grund af et globulin, der ikke har noget med ANF at gøre (se side 122). Det fracentrifugerede kærnesediment opslemmes nu i ½ ml 2 % natriumkloridopløsning og henstår 10 minutter ved 4° C, hvorefter glassene anbringes 20 minutter i et 60° varmt vandbad. Sedimentet rystes hyppigt op for at få al ANF løsnet. Derpå centrifugeres i 1 minut ved stort omdrejningstal i opvarmede bægre, og der dekanteres straks herefter. I eluatet findes nu eventuel ANF.

I figur 7 er vist fremstillingen af en fortyndingsrække (»two fold dilution«, f. eks. 1/4, 1/8, 1/16 etc.) af anti-human-globulin-serum, Coomb's serum, ($\Sigma\Sigma$). Indstilling af fortyndingsrækken er foretaget således, at man ved blanding med »pooled« normalserum på pladen (= basiskonsumption) får 7. felt uden agglutination og de seks første felter med agglutination efter tilsætning af rhesuspositive erythrocytter beladet med inkomplet rhesusantistof ($\bigcirc$). Reaktion: $\bigcirc\Sigma\Sigma\bigcirc \rightarrow \bigcirc\Sigma\bigcirc$. Speciel signatur er ikke benyttet for det tilsatte normalserum. Basiskonsumption betyder det forbrug af Coomb's serum, der sker med normalserum. Der benyttes Coomb's serum af kendt titer; og der er taget hensyn til tilstedeværelse af andre antistoffer i Coomb's serum (specielt anti-A og anti-B), idet disse antistoffer bortabsorberes fra svage Coomb's sera.

I figur 7 skitseres oplægning på plade af prøve med indhold af ANF ($\blacklozenge$). En dråbe prøve (indhold af γ -globulin) plus en dråbe anti-human-globulin-serum ($\Sigma\Sigma$) fra de forskellige fortyndinger blandes på pladen og henstår i 5 minutter. Reaktion: $\blacklozenge\Sigma\Sigma\blacklozenge \rightarrow \blacklozenge\Sigma\blacklozenge$. Der sker en binding af anti-human-globulin til ANF og dermed et titerfald af anti-human-globulin over for de rhesuspositive røde blodlegemer beladet med inkomplet rhesusantistof ($\bigcirc$), hvoraf én dråbe tilsættes de forskellige felter efter de 5 minutter. Resterne af anti-human-globulin ($\Sigma\Sigma$) giver reaktionen: $\bigcirc\Sigma\Sigma\bigcirc \rightarrow \bigcirc\Sigma\bigcirc$, og resultatet i figuren må blive +++, svarende til at grænsen mellem agglutination og manglende agglutination er forskudt fire trin.

Afpipettering af dråber er i alle tilfælde foretaget med 100 μ l pipetter til udtagning af øreblod. Pipetterne er slebet forneden og kasseres, når der kommer læsion der.

Rheumafaktor (RF)

I 1948 beskrev *Rose & al.* et fænomen, der kan fremkaldes med serum fra patienter med RA. Hvis fåreblodlegemer sensibiliseres med kanin-anti-fårecelle-serum, vil tilsætning af serum fra patienter med RA forårsage en agglutination af blodlegemerne. Testen havde været beskrevet allerede i 1940 af *Waalder*. RF er et makroglobulin, og ved ultracentrifugering er det påvist, at sedimentationskoefficienten er 19-S (*Villa & al.* 1960). RF kan kombineres med normalt γ -globulin med sedimentationskoefficient på 7-S, idet der dannes et aggregat med sedimentationskoefficient på 22-S (*Wöhler & al.* 1960). Reaktionen mellem RF og normalt γ -globulin kan i nogen grad have karakter af en antigen-antistofreaktion, hvor 7-S-globulinet skulle have rollen som antigen. RF er også betragtet som et autoantistof (*Vaughan & Butler* 1962); men *Kunkel* 1963 har pointeret, at dette ikke er bevist. RF's mulige rolle i ætiologien ved RA er endnu ikke klarlagt.

Produktionssted for RF

Produktionsstedet for RF er undersøgt af *Mellors & al.* 1961. Der blev fremstillet to fluorescerende reagenser til at afsløre RF in situ i væv, fluorescerende anti-kanin-antistof-immunkompleks (der kan sammenlignes med de sensibiliserede blodlegemer i seroreaktionen »sheep ccll agglutination test«) og fluorescerende humant γ -globulin (der kan sammenlignes med de beladete Latexpartikler i seroreaktioner som Latex-testen). *Mellors & al.* fandt, at plasmaceller i synovialmembranen og i lymfeknuder må anses for at være oprindelsesstedet for RF ved aktiv RA – og det gælder både hos voksne og børn. Synovialvæv og lymfeknuder fra normale og fra ikke-rheumatoide patienter med patologiske ændringer i de omtalte væv, farves – bortset fra tilfælde med Waldenström's makroglobulinæmi – ikke med de nævnte fluorescerende reagenser. Undersøgelser af *McCormick* 1963 tyder også på tilstedeværelse af RF i plasmaceller i lymfeknuder og synovialmembran.

Forskellige »rheuma-tests«

Der er udarbejdet flere tests til påvisning af RF. Hovedprincippet i disse tests er, at partikler som røde blodlegemer, streptokokker, Latexpartikler m. m. bærer (er »coatede« med) et γ -globulin. Ved tilsætning af RF til systemet vil RF danne forbindelse med γ -globulinet på overfladen af partiklerne, der vil blive forbundet med broer og agglutinere.

Positiviteten for »rheuma-tests«

Bunim & al. 1955 har samlet resultaterne af hæmagglutinationstesten (hvor røde blodlegemer er beladet med γ -globulin) ved RA i 21 arbejder mellem årene 1940 og 1954. Positiviteten varierer mellem 23 % og 100 %. Bortset fra en enkelt forf. finder alle, at positiviteten hos kontrolmaterialet er < 12 %.

Jacobson & al. 1956 benyttede dels »sheep erythrocyte agglutination (SEA) test« med sensibiliserede fåreblodlegemer og dels »the gamma globulin or fraction II (FII) test« med garvesyrebehandlede fåreblodlegemer. Blandt 4–500 tilfælde uden ledsymptomer var først udførte SEA-test positiv i 3 % og FII-testen i 2 %, og blandt 2–300 med RA var først udførte SEA-test positiv hos 62 % og FII-testen hos 69 %. Ved at følge RA-patienterne over en 2-årig periode, blev observeret en *spontan variation i titerværdierne* med ændringer inden for 3 måneder indtil 128 gange op eller ned i titerværdi. Rose-Waaler anses også for at følge aktivitet og sværhed i sygdomsangrebet ved RA (*Singhal* 1966).

For at kunne have glæde af ARA-kriterium 8, må der være god afstand mellem et »normalmateriale« og patienter med RA for resultaterne af en »rheuma-test«. Et finsk arbejde fra 1961 (*Julkunen & al.*) omhandler sero-positiviteten blandt et kontrolmateriale på 489 personer, blandt hvilke, der hverken fandtes »de-

finite« eller »probable« RA. Latex-testen fandtes positiv hos 4,1 %, og Rose-Waaler var positiv hos 1,6 %. I samme arbejde omtales sero-positiviteten blandt 444 patienter (308 kvinder og 136 mænd) med i det mindste de fem første ARA-kriterier opfyldt. Positiviteten var 84 % for Latex-testen og 64 % for Rose-Waaler.

Den teknik, der benyttes til seroreaktionen SAT (streptokok-agglutinationsreaktion) er omtalt af *Kalbak* i 1948. *Kalbak* fandt en positivitet på ca. 80 % i et RA-materiale på 241 patienter.

Sero-positiviteten kan være afhængig af levealderen. *Cecchi & Ferraris* 1959 fandt i et materiale på 54 patienter med »definite« RA, at den største hyppighed af sero-positivitet fandtes i 3. og 4. livsdekade.

Positive resultater med »rheuma-tests« kan forekomme ved andre systematiserede bindevævslidelser end RA. Hvis man antager, at der er uskarp afgrænsning mellem disse lidelser, kan dette ikke anses for forstyrrende.

I denne forbindelse melder sig det spørgsmål, om man skal gøre seroreaktionerne så følsomme som muligt. Det kan medføre, at der kommer flere »normale« med som positive, og det kan udslette den RA-gruppe, vi nu betragter som sero-negativ. Tilstedeværelse af en sero-negativ gruppe muliggør en undersøgelse af sammenhæng med andre fænomener – jvf. den positive korrelation mellem seroreaktion og noduli rheumatici (se side 55).

»The Latex Fixation Test« (RAT)

Man har valgt at benævne undersøgelsen RAT – forkortelse for »Rheumatoid Artrit Test« – i lighed med den benævnelse, der benyttes af »Hyland Laboratories« i USA.

Der er anvendt polystyrenpartikler med diameter på 0,81 mikron fra »Dow Chemical Company«, og partiklerne er opslemmet i glycinbuffer med pH 8,2. Til beklædning af partiklerne er benyttet γ -globulin fremstillet fra forskelligt materiale, og det smukkeste resultat er opnået med absolut rent γ -globulin fremstillet fra human placentasaft.

Undersøgelsen er udført som angivet af *Carlson* 1959. Til 1 ml glycinbuffer med pH 8,2 sættes én dråbe serum, og der blandes; én dråbe af blandingen lægges op på glasplade sammen med én dråbe af polystyren-gamma-globulin-reagenset. Resultatet angives med minus, ét, to eller tre plusser alt efter graden af agglutinationen. For at kunne sammenligne med en negativ agglutinationsreaktion og som kontrol for reagenset, udføres undersøgelsen også med »pooled« serum.

Til at fremstille reproducerbare agglutinationsreaktioner af forskellig styrke kan i stedet for patientsera benyttes fortyndinger af serum fra kanin, der er immuniseret med det γ -globulin, der benyttes til polystyren-gamma-globulin-suspensionen.

Det bemærkes, at udviklingen af agglutinationen både er kraftigere og viser sig hurtigere for sera med de højeste koncentrationer af RF.

Polystyren-gamma-globulin-suspensioner, opbevaret i køleskab ved plus 4° C henholdsvis 6 måneder, 3 måneder, 1 måned, 3 uger, 2 uger og de første dage efter fremstillingen, er benyttet i forsøg med serumprøver fra forskellige patienter med RA. Efter 3 uger bliver resultaterne tiltagende vanskeligere at aflæse, og de første 3-4 dage efter suspensionens fremstilling ses ofte øget tendens til auto-agglutination – *suspensionen bør derfor kun benyttes fra ca. 3 dage til ca. 3 uger efter fremstillingen.*

Man har, uden at tage hensyn til steriliteten og uden at tilsætte præserverende midler, opbevaret sera i 2 måneder ved minus 20° C, i 2 uger ved plus 4° C og i 1 uge ved stuetemperatur uden sikker forandring i de titre, der blev fundet i forhold til resultaterne med de friske sera. Serumprøvernes indhold af RF, vil således ikke forandres under forsendelse fra forskellige dele af landet til Seruminstitutet.

Der er ikke foretaget rutinemæssig inaktivering af komplement, og det kan i den forbindelse nævnes, at *Ellis & Felix-Davies* 1959 finder niveauet for komplement ved RA højere end i en kontrolgruppe. *Ellis & Felix-Davies* fandt også en negativ korrelation mellem niveauet for serumkomplement og RF. Det er dog ikke forfatterens indtryk, at inaktivering af komplement giver nogen slående ændring i resultaterne for RAT.

De første måneder efter at RAT var sat igang, blev der foretaget dobbeltprøver, idet serumprøverne blev delt i to portioner. En undersøgelse blev udført af samme laboratorieassistent og én af forfatteren med god overensstemmelse. Senere har aflæsning af resultaterne af de enkelte prøver altid været foretaget af to laboratorieassistenter samtidigt.

Som *normalmateriale* til seroreaktionen RAT er benyttet sera fra 140 blod-donorer indsamlet gennem ca. ½ år. Blandt disse fandtes 15 med ét plus, 4 med to plusser og 2 med tre plusser. Man har derfor med den benyttede teknik valgt at kalde ét plus for tvivlsom positiv og *reaktioner* $\geq ++$ for positive. I det foreliggende kontrolmateriale har således 4,3 % haft sikker positiv RAT.

LE-celle-undersøgelse

LE-celle-faktoren er én bestemt af de antinukleære faktorer. LE-celle-faktoren indgår forbindelse med nukleoprotein, og til reaktionen kræves både deoksyribonukleinsyre og histon. Resultatet af reaktionen er, at en kærne fra de hvide blodlegemer efter påvirkning med LE-celle-faktor omdannes til et amorft homogenat (= »inklusionslegemet«). Inklusionslegemet kan omlejres af flere leukocyter, og dette giver »rosette-fænomenet«. Inklusionslegemet kan fagocyteres af én leukocyt, hvis kærne fortrænges ud til celleranden, og dette giver selve LE-cellen.

Mekanismen ved den forandring, der forårsager dannelse af det homogene inklusionslegeme, er ikke kendt. Efter *Takahashi & al.* 1965 er det sandsynligt, at LE-celle-faktoren udgør i det mindste en del af det γ -globulin, der indeholdes i inklusionslegemet.

Mange både direkte (benyttelse af patientens egne hvide blodlegemer) og indirekte (benyttelse af hvide blodlegemer fra en donor) modifikationer til at påvise LE-celle-fænomenet in vitro er udarbejdet efter den første beskrivelse af LE-celle-fænomenet af *Hargraves & al.* 1948.

I egen udførelse benyttes lige dele patient-serum og hepariniseret fuldblod fra human donor. I blandingen anbringes to små glaskugler, og der foretages herefter vending på prop i ca. 30 minutter. Derefter inkubering i vandbad ved 37° C i 45 minutter. Leukocyterne centrifugeres fra og stryges ud. Farvning a. m. May-Grünwald og Giemsa. *Kun ved tilstedeværelse af sikre »klassiske« LE-celler regnes undersøgelsen for positiv.*

Forfatteren har ved undersøgelsens igangsættelse nøje instrueret to laboratorieassistenter i metodik og udseende af LE-celler; alle præparater blev i den første tid set af forfatteren, som senere kun kontrollerede de positive.

Det er anerkendt, at LE-celle-fænomenet ikke er nogen specifik test for LED. Fænomenet kan forekomme ved en række sygdomme. Man kan se meget forskellig angivelse af hyppigheden af LE-celler ved RA. *Ross & Clardy* 1956 angiver en hyppighed på ca. 20 % hos patienter med »rheumatoid-like arthritis«. I en diskussion efter arbejdet udtaler *H. L. Holley* Birmingham, Alabama, imidlertid, at han næppe nogensinde har set fænomenet hos en patient med RA, som ikke har fået cortisone. *Holley* mener, at vanskeligheden ved at afgrænse LED og RA over for hinanden kan skyldes mangelfulde kriterier til diagnosticering af LED. Blandt de 129 patienter, som udgør eget RA-materiale til belysning af diffus påvirkning, er der kun påvist LE-celler i 2 tilfælde. Begge patienter havde kraftig universel påvirkning, men kunne ikke opfylde kriterierne for LED og er ikke behandlet særskilt.

Forsøg med AGKT til at bedømme sikkerheden af de opnåede resultater samt spredningsberegninger

De benyttede sera stammer fra blodprøver indsendt fra mange forskellige af landets hospitaler. Blodet kan derfor have været undervejs i forskellig tid, og efter ankomsten til Seruminstitutet, hvor det centrifugeres, kan det være nødvendigt at opbevare sera nogle dage, indtil prøven sættes i arbejde. Selv om man *forsøger at overholde standardbetingelser* i forbindelse med analysens udførelse, kan det ikke undgås, at forskellige faktorer i proceduren varierer fra undersøgelse til undersøgelse. Man har derfor udført nogle forsøg, der skulle kunne belyse virkningen af sådanne ændringer. En del af resultaterne er benyttet til bedømmelse af de tilfældige variationer.

Undersøgelsen tager sigte på at belyse:

1. Sandsynligheden for, at en negativ prøve p. g. a. »tekniske fejl« bliver registreret som: +, ++, etc.
2. Størrelsen af tilfældige udsving i resultaterne for en positiv prøve.

Spørgsmål 1 må ses i relation til *undersøgelsen af et normalmateriale*.

134 bloddonorer blev benyttet som normalmateriale, idet der blev indsamlet blod fra disse over en periode på ca. ½ år. Der blev fundet 8 tilfælde med ét plus og 3 tilfælde med to plusser. Det kan nævnes, at 43 af bloddonorerne var mellem 40 og 60 år, og at de 3 med to plusser alle var personer under 40 år og klinisk raske.

Ud fra flere tidligere arbejder fremgår det (tabel 97), at der kan findes ANF i sera fra normalpersoner. Egen indstilling af testens nulpunkt er sket med »pooled« serum for at finde en basiskonsumption; selvfølgelig vil resultaterne, man får blandt såkaldte normale mennesker, afhænge af, hvordan basiskonsumptionen lægges. *Mandema & al.* 1961 har til diagnostisk brug benyttet sig af 90 sera, som kontrolmateriale, for at skelne mellem positiv og negativ reaktion. Resultatet blev, at *Mandema & al.* brugte serumfortyndingen 1:4 som grænse. I egen undersøgelse har man ment det passende med den benyttede teknik at kalde reaktioner $\geq ++$ for sikkert positive og ét plus for tvivlsom positiv; efter dette har 2,2 % af donormaterialet en sikker positiv AGKT.

For at undersøge om der kan være spontane variationer i mængden af ANF i serum på forskellige tidspunkter hos normale mennesker, har man over en periode på ca. 1 måned udtaget fra 6–10 blodprøver fra hver af 9 raske personer (8 kvinder og 1 mand) blandt laboratoriepersonalet. Der udførtes ialt 70 undersøgelser, og der fandtes ingen sikkert positive reaktioner; ialt fandtes kun 5 med ét plus og i 3 tilfælde forekom dette hos samme person, en kvinde på 22 år, hvis fader har RA. Hos disse normalpersoner har der således været konstant negativ (respektive tvivlsom positiv) reaktion inden for undersøgelsesperioden.

Den sidste undersøgelse tyder på, at det ikke beror på tilfældige fejl alene at finde resultatet ét plus hos »normale« personer. De 2,2 % giver derfor en øvre grænse for den søgte sandsynlighed.

Spørgsmål 2 kan kun løses tilfredsstillende på sikkert positive prøver.

Der foreligger rækker af forsøg udført for at belyse forskellige eksperimentelle faktors indvirken på testresultatet. *Vorlaender* 1957 omtaler, at den metodik, der benyttes til anti-human-globulin-konsumptionsmetoden benyttes på en række felter. *Vorlaender* betegner metoden som »heute noch umstrittene«. Dette har været medvirkende til en nøjere redegørelse for forskellige faktors betydning for metoden i eget arbejde. I det følgende omtales først de enkelte forsøg hver for sig, derefter redegøres der kort for beregningerne af spredninger.

Forskellige faktorerers indflydelse på AGKT-resultatet

Undersøgelse for fortyndings- og vejefejl

1. Variation af serummængde og konstant antigenmængde
2. Konstant serummængde og variation af antigenmængde
3. Variation af serum- og antigenmængde på én gang med samme relative henholdsvis forøgelse og nedsættelse af mængderne.

I dette forsøg er benyttet otte fortyndinger af Coomb's serum, således at reaktionen kan blive op til syv plusser maksimalt. Man har benyttet fem patientsera med klar positiv værdi svarende til den normale metodik, 1 ml serum og 10 mg antigen.

Man har udregnet den gennemsnitlige ændring i AGKT-resultaterne, som opnås ved halvering af serum- eller antigenmængde. For prøverne er fundet et jævnt fald i AGKT, så længe værdien endnu er positiv. En fordobling eller halvering af antigenmængde, respektive serummængde, giver i gennemsnit ændringer svarende til ca. $\frac{3}{4}$ titertrin. Heraf kan man slutte, at fortyndings- eller afvejefejl lavere end f. eks. 10 % kun meget sjældent vil forårsage titerændringer.

Reproduktionsundersøgelser med serum på samme dag

Fra hver af 10 patienter er udført knapt 10 AGKT-undersøgelser *samme dag* for sera fra de enkelte patienter, idet der er benyttet ensartede forhold i proceduren. For 9 patienter med gennemsnitstiter på 0,8 og derved fandtes en spredningsværdi $s = 0,33$, baseret på 79 frihedsgrader (f).

Fra 17 patienter er benyttet dobbelt portion af antigen og serum i ét glas og derefter oplægning af *dobbeltprøver* på pladen. For 13 patienter med gennemsnitstiter 0,5 og derved fandtes en spredningsværdi $s = 0,24$ (f = 25).

Reproduktionsundersøgelser med serum på forskellige dage

For 23 patienter er udført dobbeltundersøgelse *tre gange med 1 uges mellemrum*. For 44 dobbeltprøver fra 15 patienter med gennemsnitstiter $> 1,0$ fandtes en spredningsværdi $s = 0,09$ (f = 44). Spredningen svarende til variation fra uge til uge fandtes til 0,71 (f = 29).

Serum har været *opbevaret ved minus 25° C* fra 30–733 dage. Blandt 26 prøver er resultatet for det friske serum sammenlignet med resultatet efter opbevaring. Uafhængigt af opbevaringstiden fandtes for fire sera en aftagen på ét titertrin og for ni sera en forøgelse på ét titertrin. Spredningen fandtes til 0,46 (f = 24). *Baugh & al.* 1960 undersøgte med fluorescerende antistofteknik 18 sera efter opbevaring ved minus 20° C i op til 27 uger. Der var ingen signifikant forskel i titrene.

LE-celle-fænomenet

Syv sera med positiv LE-celle-fænomen og et serum med inklusionslegemer er opbevaret fra 30–651 dage. Der er udført LE-celle-test efter opbevaring ved minus 25° C, og i alle tilfælde fandtes samme resultat som for friske sera.

Holdbarheden af den påviste substans i serum ved forskellig temperatur

Af hensyn til *forsendelsesmuligheder* fra de fjerneste dele af landet, er undersøgt for holdbarheden af ANF i serum ved temperaturer, der kan tænkes at forekomme i forbindelse med langtidsforsendelse. Man fandt for otte patientsera, at ANF i alle tilfælde højest ændredes ét titertrin ved opbevaring gennem 10 dage, både ved plus 4° C og ved stuetemperatur. Spredningen var 0,38 ($f = 27$).

Holdbarhed af antigenet

Antigen fremstillet på forskellige tidspunkter er benyttet til serum fra samme person.

Efter opbevaring i indtil mere end 3 år har antigenet vist sig stadig at være aktivt og med uforandret evne til at binde de maksimale mængder af ANF, der kan blive tale om at bestemme med seroreaktionen AGKT.

Ialt kan 33 differenser mellem dobbeltbestemmelser benyttes til vurdering af spredningen inden for samme dag. Beregningen gav som resultat $s = 0,15$ ($f = 33$). For 6 patienter med gennemsnitsreaktion > 0 bliver $s = 0,39$ ($f = 27$) svarende til variationen fra dag til dag.

Baugh & al., som benyttede fluorescerende antistofteknik, fandt, at de benyttede kærner kunne holde sig i det mindste i 15 måneder.

Undersøgelse af den mængde »proteinstof«, der forekommer i vaskevandet

Med interferometer, Carl Zeiss, Jena, er udført undersøgelse for indhold af stoffer, der forekommer i de forskellige hold vaskevand (tabel 40). Der er benyttet patientsera med forskellig styrke for AGKT og »pooled« normalserum. Desuden er der vasket på thymuscellekærner (antigenet i AGKT-proceduren), der ikke har været i forbindelse med serum, men blot er opslemmet i fysiologisk saltvand.

Ved vask på upåvirket cellekærnemasse findes, bortset fra lidt højere værdi i vaskevand nr. 2, så godt som ensartede værdier i de indsamlede vaskevandsportioner; man må tænke sig, at samme mængde substans afgår pr. vask, og at nukleoproteinet opslemmes.

Ved vask på kærner beladet med proteiner fra serum synes det derimod ikke at være nukleoprotein, der vaskes fra. Vask på rent kærnemateriale uden beladning giver efterhånden større afgang af substanser fra vask til vask end det, der forekommer i vaskevandet ved vask af beladene kærner, der har været i forbindelse med serum. De beladene kærner kan tænkes at være »beskyttet« af serumproteinbeklædningen mod afvaskning af nukleoproteiner.

De substanser, der afgår efter vask nr. 4 fra kærner, der er beladet i serummiljø, består sandsynligvis af proteiner, der er optaget fra serum og først afgår på dette sted i vaskeproceduren.

Fra og med 5. vask kan man tænke sig, at der afgår et ensartet materiale (herunder ANF) fra kærnerne. Ved de tidligere vaskninger må tænkes at være fjernet urenheder fra opsamlingsmediet. Man har valgt 5 vaskninger, selv om dette kan medføre, at noget af det materiale, man ønsker at bestemme, bortvaskes. Man vil hellere have et resultat, der er sikkert positivt end at risikere falsk positive reaktioner p. g. a. uspecifikke urenheder.

Spredningsberegninger

På grund af grupperingen af titerværdierne til hele trin er de beregnede værdier af spredningen fremkommet efter, at spredningskvadraterne er korrigeret ved at subtrahere en korrektion på $\frac{1}{12}$.

For variationer mellem gentagelser *samme dag* fås for ovennævnte forsøg en s^2 -værdi på 0,0603, hvortil svarer $s = 0,25$. Spredningen udgør således kun $\frac{1}{4}$ af et fortyndingstrin.

Ved gentagelser på *forskellige dage* ses en større variation. I gennemsnit findes $s^2 = 0,2631$. I nogle tilfælde er beregningerne foretaget på gennemsnit af to titre, i andre tilfælde på enkelttitre. Som et samlet resultat finder man, at spredningskvadratet svarende til variationen mellem enkelttitre fra dag til dag bliver $s^2 = 0,2176$, der svarer til $s = 0,47$ eller knapt $\frac{1}{2}$ fortyndingstrin. Sandsynligheden for, at en forskel mellem to sådanne gentagelser er på to trin eller derover, afhænger noget af, hvor den sande titer er placeret. I gennemsnit fås 0,05 %, når spredningen er 0,25 og 3,3 %, når spredningen er 0,47.

Diskussion og konklusion

1. Det er af betydning at overholde mængderne af serum og specielt antigen.
2. En forskel på ét titertrin ved udførelse af flere prøver fra samme serum er ikke ualmindelig og forekommer i ca. $\frac{1}{4}$ af en undersøgelsesrække med patientsera; men en forskel på mere end ét titertrin forekommer kun i nogle få procent af undersøgelserne, selv ved udførelse med 1 uges mellemrum. Afvejninger, afmålinger, afpipetteringer m. m. synes delvis at være ansvarlige for disse forskelle. Forskellene mindskes, når man benytter de omtalte ét-glassystemer til at udtage dobbeltprøver fra, og når man benytter dobbelt-portioner af serum og antigen ved procedures begyndelse.

Beregningerne viser, at der inden for samme dag arbejdes med en spredning på ca. $\frac{1}{4}$ trin; fra dag til dag stiger spredningen til knapt $\frac{1}{2}$ trin. Heraf kan man beregne sandsynligheden for en forskel ≥ 2 trin til 0,05 % respektive 3,3 %.

Ved undersøgelse for *reproducerbarhed* fandt Mandema & al. 1961 med den teknik, der er omtalt i tabel 97 ved retitrering af 10 sera 1–4 måneder efter første titrering, samme titer for 4 sera, medens der var en forskel på kun ét titertrin højere eller lavere for de 6 andre i forhold til det oprindelige resultat. Der er således fin reproducerbarhed i de af Mandema & al. fremlagte resultater.

3. Antistoffet ANF er holdbart (d.v.s. at der ikke er klinisk betydningsfulde ændringer i titer) i mange måneder i serum og i tilstrækkelig lang tid i blod til forsendelse her i landet. Antigenet – som frysetørret kærnemasse – er holdbart i mange måneder.

Undersøgelse for *holdbarhed af ANF* i sera er foretaget af Baugh & al. 1960. Forff. opbevarede 18 sera i op til 27 uger ved minus 20° C, og der var ingen forskel i titeren efter denne tidsperiode i forhold til den oprindelige titer. Efter 9–10 måneders henstand ved minus 20° C fandt Mandema & al. for 4 sera kun en nedsættelse på ét titertrin eller mindre. D.v.s. at disse forff. finder god holdbarhed af substansen i serum.

Holdbarheden af lyofiliserede kærner er tidligere undersøgt i to arbejder. Baugh & al. fandt, at lyofiliserede kalvethymuscellekærner kunne opbevares i vacuum-desiccator ved plus 4° C i op til 15 måneder uden forandring af resultaterne. Burkard 1959 angiver, at lyofiliserede kærner fra svinethymus lader sig opbevare ubegrænset ved minus 30° C.

Ledvæskefænomenernes fordeling

I det følgende beskrives egne resultater for de behandlede fænomener i ledvæsken.

Den første mere komplette analyse af ledvæske er foretaget af *Bauer & al.* 1940, som både beskæftiger sig med kemiske og cytologiske undersøgelser samt undersøgelser af relativ viskositet. Som materiale blev overvejende benyttet ledvæske fra normale okser. *Bauer & al.* gennemgår forskellige teorier for ledvæskens oprindelse og fremhæver, at følgende tre hypoteser egentlig står for det samme:

1. At ledvæske er et dialysat fra blodplasma, til hvilken mucin tilsættes, medens væsken flyder gennem bindevævet
2. At ledvæske repræsenterer den flydende matriks i bindevævet
3. At ledvæske kan betragtes som en kombination af produkter fra synovialmembranens celler og et transsudat fra kapillærerne.

Alle tre hypoteser passer godt med den betragtning, at ledhulen kan opfattes som en stor bindevævsspalte.

Foreløbig er de undersøgelser af patologisk ledvæske, der er udført af *Ropes & Bauer* 1953, de mest omfangsrige med henblik på kvantitative værdier ved forskellige eksudative ledlidelser. Et forsøg i samme retning blev foretaget af *Hunziker* 1955, som undersøgte en gruppe på 50 patienter med »primär chronischen Polyarthrit^{is}« og ledekssudat.

Eget patientmateriale

Det RA-materiale, der er benyttet til ledvæskeundersøgelsen, er hvad ledaffektionen angår, karakteriseret gennem tabel 6. For at få indtryk af *almentilstanden hos patienterne i ledvæskematerialet*, er i en del af ledvæskematerialet foretaget undersøgelse af Hb⁰/₀ og SR. Efter resultaterne i tabel 41 og tabel 42 har der været kraftig påvirkning af almentilstanden ved RA, mindre kraftig ved oligoartikulær artrit (OA) og mindst ved artrose (A). Tabellerne viser, at RA-materialet er det mindst homogene med hensyn til almentilstanden.

Duthie & al. 1957, som til undersøgelse af forløb og prognose ved RA har fulgt 307 patienter over en 3–4-årig periode, fandt ikke, at SR og Hb-koncen-

tration var af større værdi til bedømmelse af sygdomsforløb. I nærværende arbejde er undersøgelse for SR og Hb-koncentration ikke taget med i studiet af relationerne mellem de mikro-patologiske fænomener i den lokale ledaffektion og almen kliniske træk.

Det gælder, at der for de fleste patienters vedkommende er undersøgt flere ledvæsker i den tidsperiode, patienterne er fulgt. Den ledvæske, der er benyttet med patienten som enhed, er således i reglen udvalgt blandt flere. Ved udvælgelsen blev der lagt vægt på, at ledvæsken skulle være udtaget på et tidspunkt, hvor der ikke blev givet kortikosteroidterapi (KS-terapi), og at der var foretaget undersøgelse af så mange fænomener som muligt. Problemet om variationen i resultaterne fra samme patient behandles sidst i dette kapitel. Sammenhængen mellem forskellige fænomener er ofte belyst ved korrelationskoefficienter (KK). Om beregning og tolkning af KK se side 275.

Betændelsesceller i ledvæske

Betændelsescellerne er opdelt i to grupper – de polymorfnukleære (PMN), der angives i % af celleindholdet og de ikke-polymorfnukleære (total ikke-polymorfnukleære = TIP), der angives i absolut talværdi.

Selv så mild en irritation som injektion med fysiologisk saltvand i et normalt kaninknæled kan give øjeblikkelig stigning i PMN, der senere udskiftes med mononukleære fagocyterende celler (*Warren & al.* 1935 b). Det kan antages, at de subsynoviale kapillærer er beskadigede, således at en migration af PMN kan finde sted. Derimod synes der slet ikke at være nogen forbindelse mellem de faktorer, der øger totaltallet for leukocytter i blod og ledvæske, således som det er påvist af *Coggeshall & al.* 1940. Et lignende resultat er fundet ved en grafisk sammenligning af totaltal for hvide blodlegemer i ledvæske og i perifert blod blandt egne RA-patienter (diagrammet ikke gengivet).

Hvad angår differentialtælling af hvide blodlegemer i ledvæske, er der stor forskel på, hvor uddifferentieret en sådan tælling foretages. *Vojtíšek* 1962 gør differentialtællingen meget udspecificeret. *Hunziker* 1955 deler i polymorfnukleære, lymfocytter og »monocyter«. For den sidste gruppe finder *Hunziker*, at en nøjere differentiering er vanskelig, hvorfor han slår alle de monocytære celler sammen i én gruppe. Forf. holder dog lymfocytterne ude, fordi de har et temmeligt monomorft billede (se i øvrigt side 73, om reproducerbarhed af differentialtælling for leukocytter i ledvæske).

Polymorfnukleære leukocytter (PMN)

Der er i de senere år fra flere sider lagt vægt på PMN i ledvæske ved patogenetiske overvejelser over inflammatoriske ledlidelser. *Coggeshall & al.* antager ud fra

undersøgelser af et normalt sektionsmateriale, at cytologien i ledvæske i det væsentlige er den samme, som cytologien i vævsvæsken. Granulocytterne er sandsynligvis producenter af lysozymer i den menneskelige organisme. Ligesom hyaluronidase hører lysozymet til den gruppe enzymer, der kan betegnes som glukuronidaser og bevirker specifik viskositetsnedsættelse.

Et bidrag til bevis for betydningen af PMN i inflammationsprocessen i leddet er udarbejdet af *Phelps & McCarty* 1966. Forff. erindrer om, at uratkrystaller fagocyteres af de polymorfnukleære leukocytter ved arthritis urica. Dette kan være medvirkende til at give den onde cirkel til inflammationens vedligeholdelse ved denne sygdom. *Phelps & McCarty* har i modelforsøg med hunde undersøgt udviklingen af den inflammation, der fremkom ved indsprøjtning af natrium-uratkristaller i leddet. Dette gav inflammation med forøget intraartikulært tryk. Hvis hundene i forvejen var gjort leukopeniske, og der ikke skete en kraftig forøgelse af polymorfnukleære leukocytter i ledvæsken, kom der ikke den omtalte trykstigning. Man ved, at leukocytter indeholder forskellige stoffer af betydning for inflammationen, og *Phelps & McCarty* mener, at polymorfnukleære leukocytter er nødvendige for den inflammation, der fremkaldes af krystaller.

PMN i eget materiale

Ved RA kan alle værdier af % PMN forekomme i ledvæske, men med tydelig dominans for de høje områder (tabel 43). Oligoartikulær artrit (OA) ligner ikke RA helt, idet der er ganske jævn fordeling mellem de fire benyttede grupper ved OA. Hvad PMN angår, er der mere akut præg for RA end for OA.

Ved traumatisk artrit (TA) forekommer aldrig tilfælde med mere end 60 % PMN, og kun hos 1 patient forekom mere end 40 %; de 32 af 33 havde $\leq$ 39 %. Ved artrose (A) findes aldrig værdier over 20 % PMN og for 41 af de 49 patienter under 10 %.

PMN i blodet (tabel 44)

Der er ingen sikker forøgelse af PMN i det perifere blod ved RA i forhold til OA og A. Ved TA fandtes alle 6 undersøgte patienter i gruppen 40–59 %. Der er meget stor forskel for % PMN i ledvæske og blod for A. Forøget karpermeabilitet og diapedese af PMN fra det perifere blod må anses for ansvarlig for den øgede overgang til ledhulen.

TIP i eget materiale

Ved TA når total ikke-polymorfnukleære (TIP) kun undtagelsesvis op over 2000 celler i ledvæske (se tabel 45), og ved A når TIP ikke op over 1000 celler

pr. cmm. Ved OA findes færre med høje værdier end ved RA. Et indtryk af dette får man også af gennemsnitsværdierne i tabel 63.

Det har gennem en grafisk fremstilling vist sig, at der i eget arbejde er meget ensartede værdier for TIP i ledvæsken hos RA-patienterne uafhængigt af det absolute leukocyttal (diagrammet ikke gengivet).

TIP i blodet (tabel 46)

TIP i det perifere blod er oplagt lavere ved OA end ved RA. Der synes således ved OA især at være mindre repræsentation for de mononukleære celler i det perifere blod. Det samme resultat kommer frem, når der benyttes gennemsnitsværdier, som det fremgår af tabel 63.

Diskussion

I eget RA-materiale har det ikke været sjældent at finde værdier på mellem 20.000 og 40.000 pr. cmm for det absolute tal for hvide blodlegemer i ledvæske. I litteraturen kan man *finde forskellige angivelser*. Hunziker 1955 finder ikke overensstemmelse med Ropes & Bauer 1953, hvad totaltallet for hvide blodlegemer angår. Yderværdierne i Hunziker's materiale er henholdsvis 130 pr. cmm og 7.400 pr. cmm, og middeltallet var 1.750 pr. cmm. Det betyder, at Hunziker fandt ca 10 gange færre leukocytter ved RA end Ropes & Bauer. Det må anføres, at Hunziker ikke gør rede for teknik og ikke oplyser noget om terapi. Egne resultater passer bedst med det, der blev opnået af Ropes & Bauer.

At OA har lavere værdi for TIP end RA, samtidig med, at der også findes lavere værdi for % PMN betyder, at *inflammationsstyrken ved OA – bedømt efter status for betændelsesceller – er mindre udtalt end ved RA*. Dette er en forskel på de to inflammatoriske ledlidelser.

Både for PMN og TIP skønnes det, at alene synovialmembranens tilstand er afgørende for, hvor mange celler, der når ind i ledhulen. Den meget lave værdi for TIP i blodet ved OA, i forhold til RA og især til A, er bemærkelsesværdig. Det lymfoide væv diffust i kroppen kan anses for at være i forskellig funktionstilstand ved RA og OA.

Ledvæskemængde

Normalt forekommer der kun et lille ledvæskevolumen i knæledet. Coggeshall & al. 1940 fandt blandt 29 tilfælde af normale knæled fra sektionsmateriale en midelværdi for volumen på 0,45 ml (variation 0,13–2,0). Ropes & al. 1940 angiver normalværdierne i knæled til 0,13–3,5 ml.

En faktor af betydning for mængden af den ledvæske, der kan aspireres, synes at være størrelsen af det perifere ødem i ekstremiteten (*Ragan* 1946). I eget sektionsmateriale har ødem i huden på benet været ledsaget af sikker forøgelse af den ledvæskemængde, der kunne aspireres. "

Fordeling i eget materiale

257 patienter med RA og de tre sammenligningsgrupper havde en ledvæskemængde på ≥ 2 ml at aspirere (tabel 47). Hyppigheden af patienter fra hvilke, der kunne aspireres 20 ml ledvæske eller mere, er størst for TA (ca. 80 %) og mindst for A (ca. 25 %). Halvdelen af RA-patienterne i eget materiale havde ≥ 20 ml ledvæske at aspirere fra det afficerede knæled.

Diskussion

Dannelse og persistering af ledekssudat ved RA kan tænkes at være påvirket af forskellige faktorer. Blandt disse kan nævnes tilstanden af hyaluronsyren (respektive mucinet) i synovialmembranens grundsubstans, samt permeabiliteten for blodkapillarerne. Ved undersøgelse med humant serum-albumin mærket med J 131, fandt *Ahlström & al.* 1956, at der var øget fjernelse fra led med artrit i forhold til det normale led.

For OA og TA var det en større del af patienterne og for A en betydelig mindre del, end ved RA, der havde mere end 20 ml ledvæske. De to »kortvarige« sygdomme, TA og OA havde således de største mængder. Den langvarige kroniske sygdom A havde den mindste mængde. For den langvarige kroniske sygdom RA ses den største variation i ledvæskemængde.

Som det fremgår af tabel KK-I, er der ingen sammenhæng mellem ledvæskemængde og koncentrationen af de forskellige ledvæskefænomener, bortset fra total-kvælstof (T-N). Mellem ledvæskemængde og T-N findes ved RA en korrelationskoefficient på 0,34. Imidlertid er der ved den ikke-inflammatoriske lidelse, TA, høje værdier for såvel T-N som ledvæskemængde.

Det fænomen, der er ansvarligt for forøget væskevolumen, kan derfor næppe alene have sin oprindelse i den rheumatoide inflammationsproces. TA udviser kun små værdier for betændelsesceller, både i synovialvæv og i ledvæske.

Ledvæskefænomener, for hvilke hexosamin er af væsentlig betydning

På baggrund af den hypotese, at ledhulen udgør en stor spalte i bindevævet, er det rimeligt, at hexosamin er af betydning ved patologiske forandringer i leddet, idet hexosamin udgør en betydningsfuld del af grundsubstansen.

Den totale hexosaminmængde i ledvæsken omfatter flere hexosaminholdige substanser. I eget arbejde er foretaget en uddifferentiering af nogle hexosaminholdige fraktioner (total-hexosamin = glykoprotein-hexosamin + mucin-hexosamin + ikke-syrefældeligt hexosamin). Foruden hexosaminholdige substanser behandles i nærværende afsnit også fænomenet relativ viskositet, der er afhængig af en hexosaminholdig fraktion, mucin.

Mucinindholdet er i eget arbejde ikke bestemt i alle ledvæsker. Mucinindholdet er, som tidligere nævnt (side 83), repræsenteret af den relative viskositet. Det skal pointeres, at der her som overalt ved ledvæskeundersøgelserne ikke har været påvirkning af KS-terapi.

Relativ viskositet

Fordeling i eget materiale

Patienternes fordeling efter viskositet inden for RA og sammenligningsgrupperne fremgår af tabel 48. Hovedindtrykket er en stor afstand mellem grupperne artrose, inflammatorisk og traumatisk artrit. Viskositeten for artrose ligger nærmest det normale. Bemærkelsesværdig er den særdeles lave viskositet, der forekommer ved TA. Det har vist sig, at RA og OA afviger fra TA og A ved en hyppigere forekomst af konstellationen lav viskositet og lille ledvæskemængde.

Diskussion

Man må vist stadig erkende, at der foreligger nogen usikkerhed, når det drejer sig om at forklare, hvorfor viskositeten nedsættes i ledvæsken ved RA. Der er ikke klarhed over, om den nedsatte viskositet især skyldes forkortelse af de oprindelige hyaluronsyrekæder, eller om der er tale om strukturelle ændringer i molekylet. *Barker & al.* 1964 mener dog, at den patologiske hyaluronsyre har samme molekylstruktur som normal hyaluronsyre. Som tidligere omtalt, vil forskelle i relativ viskositet kunne afspejle både koncentrations- og polymerisationsforskelle for mucinet.

Det er så ganske oplagt, at den faktor, der indgår i patogenesen ved A, ikke påvirker fænomenet relativ viskositet voldsomt. Den kraftigste påvirkning findes ved TA. Det er således *ikke alene den rheumatoide inflammation, der under patologiske forhold nedsætter viskositeten*. Også under omstændigheder, hvor et noxe af anden natur forekommer, kan der ske en kraftig nedsættelse af viskositeten. På baggrund af resultatet for TA kunne det tænkes, at blødning i leddet er medvirkende til at nedsætte viskositeten ved RA. Man har derfor ved spektrofotometri undersøgt for blodpigmenter i ledvæsken ved TA og RA. Resultatet blev, at det var tydeligt at påvise blodpigmenter ved TA, men ikke ved RA.

Total-hexosamin

Kvantitativ fordeling

Fordelingen af patienterne efter total-hexosamin (T-H) er vist i tabel 49. Den højeste gennemsnitskoncentration af T-H i ledvæske fandtes ved RA (127 mg⁰/₀) og den mindste ved TA (92 mg⁰/₀). Der var ikke større forskel mellem OA og A (117 og 118 mg⁰/₀).

Det ses, at det ikke er ualmindeligt med værdier ≥ 140 mg⁰/₀ ved A, som regnes for ikke-inflammatorisk. Når T-H i serum og ledvæske sammenlignes ved RA og A, kan der tænkes at fremkomme en forskel, som kan belyse synovialvævetts tilstand (tabel 50). Imidlertid findes der ingen forskel mellem RA og A for de patienter, som har lavt indhold i blod, og højt indhold i blod findes praktisk talt ikke for A (se nærmere under hexosamin-holdige substanser).

Diskussion

Trods variation af de forskellige hexosaminholdige fraktioner bliver det samlede resultat udtrykt ved T-H dog, at den rheumatoide inflammation ofte følges af stort indhold af T-H i ledvæsken, medens der ved den traumatiske påvirkning ikke findes en sådan forøgelse.

Indholdet af T-H i ledvæske er undersøgt af *Smith & al.* 1960 i et mindre materiale. *Smith & al.* fandt et middeltal på 74 mg⁰/₀ post mortem hos personer uden ledsygdomme og 95 mg⁰/₀ for både RA og artrose. Som det også ses af tabel 51, har man i eget arbejde fundet et noget højere niveau for T-H, både post mortem og ved RA og A.

Forøgelse af glukosaminindholdet i serum sker nogenlunde sideløbende med øget sygdomsaktivitet ved RA (*Gamp* 1955). Nedbrydning af bindevæv kan være en kilde til forøgelse af serumglukosamin, og serumglukosamin kan tænkes at afspejle patologien i bindevævetts grundsubstans.

Der er påvist forskelle for T-H mellem de undersøgte sygdomsgrupper (jvf. gennemsnitsværdier i tabel 63), men bortset fra TA, hvor værdierne er lave, er de ikke store. Dette må nok skyldes, at der i T-H indgår forskellige hexosaminholdige substanser, der ændres i modsat retning under den patologiske proces. Som det ses af tabel KK-I, er der ikke signifikant afhængighed mellem T-H og andre af de undersøgte fænomener i ledvæsken ved RA.

Ved at sammenligne total-hexosamin (T-H) og total-kvælstof (T-N) ses tendens til forskellige kombinationer af disse to ledvæskefænomener ved de forskellige sygdomsgrupper. For grupperne TA og A er der modsatrettet tendens for T-H og T-N. For RA og A er der ikke større forskel for T-H, men ved de to sygdomme er der særdeles stor forskel på proteinindholdet i ledvæske.

Patogenetiske problemer i forbindelse med hexosaminholdige substanser

I forbindelse med nærværende arbejde er udarbejdet (se side 80) en fældningsmetode til at differentiere mellem tre hexosaminholdige fraktioner. De hexosaminholdige fraktioner ved de omhandlede sygdomsgrupper er sammenlignet, og kortikosteroidterapiens betydning for disse fraktioner er undersøgt ved RA.

Mucin

Allerede i 1940 fremsatte *Bauer & al.* den hypotese, at mucinet kan tænkes at spille en rolle for udveksling af vand og andre substanser mellem det vaskulære system og ledkaviteten. Efter at *Frerichs* 1846 havde isoleret et såkaldt mucin fra ledvæske ved præcipitation med eddikesyre, måtte man vente helt til 1930'erne, før *Meyer & al.*, gennem en række arbejder, behandlede hyaluronsyrens forhold, herunder isolerede hyaluronsyren fra mucin. Ledhulen kan betragtes som en forstørret vævsspalte med store mængder interfibrillær bindevævssubstans, og derfor er det rimeligt at antage, at studiet af polysakkariderne i ledvæsken kan give nogen oplysning om den patologiske tilstand i det mesenkymale væv i almindelighed.

Det må pointeres, når mucinindhold omhandles, at der med betegnelsen »mucin« ikke er éntydighed ved sammenligning af forskellige arbejder. Det afhænger i høj grad af metodologien, hvilken substans, man bestemmer som mucin.

Til bestemmelse af hyaluronsyre i ledvæske benytter *Castor & al.* 1966 fældning af proteinerne i fortyndet ledvæske med trikloreddikesyre. Bestemmelse af uronsyre i supernatanten tages som udtryk for hyaluronsyre. *Castor & al.* gennemgår litteraturen for hyaluronsyrekoncentrationen i normal ledvæske, ledvæske udtaget post mortem og ved forskellige sygdomme. Forskellige forff.'s resultater for normale knæled varierede fra 200 til 374 mg⁰%, idet der var tendens til, at de laveste værdier fandtes hos de ældste individer. I ledvæske udtaget post mortem var variationen 172 til 406 mg⁰%.

Stafford & al. 1964 mener, at den relativt lave viskositet i ledvæske hos patienter med rheumatiske sygdomme både skyldes en nedsættelse i koncentrationen og polymerisationsgraden for hyaluronsyre. Forff. antager, at nedsættelse i koncentrationen af polysakkarider kan skyldes en fortynding af ledvæsken, og at depolymerisationen kan skyldes degraderende faktorer fra blodet, der trænger ind i ledhulen p. g. a. øget permeabilitet i synovialmembranen. Det er vist af *Pigman & al.* 1961, at visse komponenter in vitro kan depolymerisere hyaluronsyre. *Pigman & al.* antager, at denne reaktion (»oxidative-reductive depolymerization«) kan betyde noget for vævspermeabiliteten og spille en rolle i den artritiske proces. Depolymeri-

sationen kan efter *Fletcher & al.* 1955 tænkes at være forårsaget af øget koncentration af protein i ledvæsken.

Ledvæske udtaget post mortem benyttes ofte som basis ved sammenligning med forandringer under patologiske forhold. *Stafford & al.* fandt, at middelkoncentrationen for hyaluronsyre post mortem var udtalt lavere end i ledvæske udtaget fra frivillige »normale«. *Stafford & al.* mener, at forskellen kan skyldes en fortynding af ledvæsken post mortem. I eget sektionsmateriale er – jvf. tabel 32 – fundet en middelværdi for mucin-hexosamin = 72 mg% blandt 19 personer uden cruralødemer og en middelværdi for mucin-hexosamin = 29 mg% blandt 10 personer med cruralødemer.

Der er forskellige opfattelser for spørgsmålet om korrelation mellem forandringer i ledvæske og kliniske status. *Bollet* 1956 kunne ikke finde korrelation. *Stafford & al.* fandt ingen korrelation mellem hyaluronsyrekoncentrationen og den kliniske status for patienter med RA. Man har dog i eget arbejde gennem viskositetsundersøgelser søgt at få et udtryk for mucinindholdet.

Glykoproteinerne

Dannelsesstedet for glykoproteiner er stadig ukendt, men kliniske studier af *Green-span* 1955 tyder på, at de delvis dannes i leveren, som det også må antages ud fra dyreforsøg udført af *Vasilescu & al.* 1965.

Nettelbladt & Sundblad 1959 angav, at værdien for sure glykoproteiner var næsten ens i ledvæske og serum ved artrose og RA, men at niveauet lå meget højere ved RA. *Nettelbladt & Sundblad* bestemte sure glykoproteiner som den proteinfraktion, der findes i opløsning efter præcipitation med 0,5 M perklorisyre, idet der først var påvirket med hyaluronidase. Metoden angives som reproducerbar, og middelværdierne for artrose-ledvæske var = 94 mg%, artrose-serum = 104 mg%, RA-ledvæske = 163 mg%, RA-serum = 175 mg% med et materiale på 12 artrosepatienter og 19 RA-patienter. *Nettelbladt & Sundblad* mener, at der er fri permeabilitet af denne antagelig lavmolekylære fraktion gennem normale kapillærer.

Forholdet mellem den kliniske aktivitet ved RA og koncentrationen af glykoproteiner er undersøgt hovedsagelig i serum af *Nettelbladt & Sundblad* 1962, som bestemte »perchloric acid (PCA)–soluble protein fraction«, hvis hovedbestanddel angives at være orosomukoid. Forff. viste, at den højeste korrelationsgrad over for klinisk aktivitet fandtes – blandt flere undersøgte glykoproteiner – for »PCA–soluble« glykoproteiner og orosomukoid, men gør opmærksom på vanskeligheden ved at sammenligne resultaterne af »PCA–soluble« glykoprotein fra forskellige laboratorier på grund af forskel i den benyttede procedure. At der findes en lav korrelation for haptoglobin, tilskriver *Nettelbladt & Sundblad* den store variation i serum hos normalpersoner (28–192 mg%) som påvist af *Nyman* 1959. En

anden årsag kan være den lette hæmolytiske aktivitet hos patienter med RA – måske induceret af medikamenter som fenacetin og lignende.

Det er en kendsgerning, at »glykoprotein«, bestemt efter forskellige laboratoriers metodologi, vanskeligt lader sig sammenligne. I eget materiale er glykoprotein defineret som anført af Bole 1962. Selv om de opnåede resultater inden for forskellige sygdomsgrupper i eget materiale kan sammenlignes, vil en sammenligning med andres resultater være behæftet med usikkerhed.

Eget materiale til vurdering af hexosaminholdige substanser

Man har forsøgt at få en vurdering af hexosaminholdige substanser i ledvæske fra RA og sammenligningsgrupperne. For RA's vedkommende har man fulgt de forandringer, der fremkommer efter lokalbehandling med Depo-Medrol givet 1 gang intraartikulært i en dosis på 80 mg.

60 RA-patienter indgik i undersøgelsen. I forbindelse med den lokale kortikosteroidterapi (KS-terapi) er benyttet den tidligere omtalte tidsmarkering.

B_0 = ledvæsken uden påvirkning af KS-terapi lokalt eller universelt

B_1 = KS-terapi givet lokalt 0–14 dage før ledvæskeaspiration

B_2 = KS-terapi givet 15–30 dage før ledvæskeaspiration

B_3 = KS-terapi givet 31–60 dage før ledvæskeaspiration

B_4 = KS-terapi givet 61–120 dage før ledvæskeaspiration.

I undersøgelsesprogrammet har prøven været enheden, således at der har været flere prøver fra enkelte patienter. Hvis begge knæled er undersøgt samtidigt, deltager kun den ene side som prøve. Det har ikke altid været muligt at medtage prøver fra behandlingsgrupperne i kronologisk orden.

Gennem den fældningsmetode til uddifferentiering af hexosaminholdige substanser, der er udarbejdet i forbindelse med eget arbejde, er foretaget en vurdering i tabel 51. Yderligere er der givet en grafisk fremstilling af flere forhold.

Glykoprotein

Glykoprotein-hexosamin (G–H) har en sikkert lavere værdi i sektionsmaterialet og ved artrose (A) end ved RA, medens oligoartikulær artrit (OA) indtager en mellemstilling. Af korrelationskoefficienten (KK) mellem total-kvælstof (T–N) og G–H fremgår det, at der er en sammenhæng mellem de to fænomener både under inflammatoriske og »normale« forhold (jvf. fig. 8 og 9). Ved A synes G–H at være uafhængig af den øvrige proteinmængde i ledvæsken; der kan ske en stigning af det ene fænomen, uden at det andet følger med (jvf. fig. 9). Forholdet mellem G–H i ledvæske og G–H i serum er fremstillet i tabel 52. Ved ubehand-

let RA er der en nær sammenhæng mellem G–H i de to lokalisationer – når der sker stigning i blodet, sker der også stigning i ledvæsken. Under KS-terapi bliver G–H i ledvæske og i serum uafhængige af hinanden.

Konklusion

Glykoprotein må anses for, under »normale« forhold, at udgøre en ret ensartet del af det protein, der trænger ind i ledhulen fra blodbanen. Dette genfindes også ved de inflammatoriske tilstande, men ikke ved A.

Tilbudet af glykoprotein fra blodet til ledhulen accepteres forskelligt af synovialmembranen under forskellige patologiske forhold. Ved RA, der ikke er behandlet lokalt med KS-terapi, sker kraftig gennemstrømning, og denne påvirkes af KS-terapi. OA synes her at adskille sig tydeligt fra RA, idet der ved OA kun synes at trænge mindre mængder af det tilbudte glykoprotein i blodet ind i ledhulen.

Mucin

Der er stærkt nedsat mucinindhold i ledvæsken ved ubehandlet RA og OA efter sammenligning med de sektionspatienter, som ikke havde ødem på benene (tabel 51). Ved KS-terapi intraartikulært forøges mucinindholdet betydeligt. Efter ca. 1 måneds forløb synes KS-terapiens virkning at være sikkert aftagende.

Hvis man anser mucinindholdet hos sektionspatienter uden ødem, som det mest »normale«, ligger mucinindholdet hos A noget under »normalværdien« – 53,8 mod 71,5 mg⁰% mucin-hexosamin (M–H). Fortyndingen, der må tænkes at foregå, når der er ødem på benene, nedsætter mucinindholdet betydeligt – i så høj grad, at der nås et niveau, som det ses ved inflammatoriske ledlidelser. Diagrammerne i fig. 10 og 11 viser afhængigheden mellem M–H og totalhexosamin (T–H) i ledvæske, dels fra RA-patienter med og uden KS-terapi lokalt og dels fra ikke-inflammatoriske ledlidelser. Ved de ikke-inflammatoriske ledlidelser gælder – både for sektionspatienterne og for artrosepatienterne – at der er en tydelig afhængighed mellem de to fænomener (fig. 11). Ved ubehandlet RA er der manglende afhængighed, men en afhængighed kommer frem ved KS-terapi lokalt. Det ses også, at den terapifremkaldte afhængighed aftager, når der er gået 1 måned efter KS-terapien.

Konklusion

Mucinindholdet i ledvæsken er stærkt nedsat både ved inflammation fremkaldt af RA og OA. Nedsat mucinindhold findes også ved simpel fortynding uden inflam-

mation, som det ses hos sektionspatienter med ødem på benene. KS-terapi lokalt normaliserer afhængigheden mellem M-H og T-H i ledvæsken.

Diskussion

Fra 1966 foreligger et arbejde af *Castor & al.*, der omhandler hyaluronsyrekoncentrationen i ledvæske ved forskellige ledlidelser. *Castor & al.* fandt blandt 32 patienter med RA en hyaluronsyrekoncentration omkring 125 mg⁰%. Hyaluronsyrekoncentrationen blev af de samme forff. undersøgt hos patienter med artrose. Middelalderen var 57 år, og der var kun 6 patienter. Hyaluronsyrekoncentrationen fandtes til omkring 190 mg⁰%, og var ikke signifikant forskellig fra værdierne hos normale i samme alder. Disse resultater er ikke i overensstemmelse med det, der er fundet af *Stafford & al.* 1964; men forskelle i undersøgelser af denne art kan sandsynligvis forklares ved forskelligheder i metodologi. *Castor & al.* fandt samme tendens, som er påvist i eget arbejde. Ud fra resultaterne i sektionsmaterialet skønnes det nedsatte mucinindhold ved RA til en vis grad at kunne skyldes fortynding af ledvæsken eller ophobning af ødem i synovialvævet. Efter resultaterne i tabel 51 synes den forøgelse, der sker for T-H, ved behandling af RA med KS-terapi lokalt, så godt som udelukkende at stamme fra forøgelse i M-H.

»Gennemtrængeligheden« af glykoprotein i synovialvævet synes, efter det foreliggende at være større for ubehandlet RA end ubehandlet OA. Man kan tænke sig, at karrenes tilstand er forskellig ved de to sygdomme, men man kan nok ikke se helt bort fra forskellig tendens til lokal vævsnedbrydning og eventuel lokalproduktion.

Som det fremgår af tabel 51, sker der oplagt forandring i mucinindholdet i forbindelse med behandling med *KS-terapi intraartikulært* ved RA. Der sker en mindre forandring for T-N, tvivlsom forandring for ledvæskevolumen og ingen forandring for glykoprotein. Det har ikke været arbejdets formål at foretage nøjere undersøgelse af KS-terapiens virkning på de patologiske forhold i ledvæsken, men nedenfor omtales kort nogle arbejder, der har beskæftiget sig med problemet.

En ren subjektiv bedømmelse af virkningen af intraartikulær injektion af 6-methylprednisolonacetat (Depo-Medrol) findes i et arbejde af *Norcross & Winter* 1961. Der blev givet 250 injektioner til 118 patienter med forskellige rheumatiske lidelser. »Virkningen« holdt sig i mere end seks uger hos 30 % af tilfældene.

Efter en hypotese af *Kulonen & al.* 1966 vil behandling med hydrocortisat nedsætte aktiviteten i synovialcellerne og dermed produktionen af patologisk hyaluronat. Gennem øget tæthed af synovialmembranen hæmmes gennemgang af proteiner til ledhulen.

Kulonen & Mäkinen 1955 behandlede tilfælde af RA med hydrocortison intraartikulært. *Kulonen & Mäkinen* fandt ingen overbevisende forandring i den lokale proteinkoncentration.

Med hydrocortisat intraartikulært fandt *Stevenson & al.* 1952 en sikker nedsættelse af totaltal for leukocytter i ledvæske og nedsættelse af det relative indhold af polymorfnukleære leukocytter ved RA.

Proteiner i ledvæske ved RA

Der foreligger en omfattende litteratur om dette emne, men alligevel er der mangelfuldt kendskab til flere tilsyneladende simple forhold både under normale og patologiske tilstande.

Specielt under patologiske forhold må man regne med, at store mængder protein skal fjernes fra ledhulen. *Bauer & al.* 1933 har i dyreforsøg benyttet præcipitationsreaktion til påvisning af proteiner, der gennem lymfesystemet og ductus thoracicus fjernes fra knæleddet. *Bauer & al.* har fundet, at lymfesystemet er den vigtigste faktor ved fjernelse af protein fra leddene. Påvirkning af *lymfesystemets drænering* fra leddet skulle efter dette fremme dannelse af intraartikulær effusion.

Den koncentration af total-protein, der findes ved RA passer med værdierne for eksudater. Total-protein har i *Ropes & Bauer's* materiale fra 1953 et middeltal på 5,24 g⁰%, og hos *Hunziker* 1955 er middeltallet 4,7 g⁰% i ledvæske ved RA. *Ropes & Bauer* har som normalværdier opgivet 1,07–2,13 g⁰% protein (minus mucin) i ledvæske.

Det er nødvendigt at sammenligne proteinfraktioner i ledvæsken med proteinfraktioner i blodet, når man gennem proteinundersøgelser ønsker at få patogene-tisk indsigt i den lokale ledinflammation. Der kan ved fraktionering med papirelek-troforese ses forandringer af samme karakter, som ved lupus erythematosus dis-seminatus (LED) og andre systematiserede rheumatoide sygdomme (*Sunderman* 1964). Også ikke-rheumatoide lidelser af karakteren kronisk infektion (f. eks. Boeck's sarkoid) kan have et mønster, der minder om RA.

I blodet ved RA har, blandt mange andre, *Sunderman* påvist forøget koncentra-tion af α -2- og γ -globulin samt hypoalbuminæmi. *Joske & Curnow* 1962 antager, at hypoalbuminæmien kan skyldes malabsorption. Dette forhold bedøm-mes ved D-xylosetest. Det ændrede mønster i disse proteinfraktioner i blodet kan tænkes at »slå igennem« til ledvæsken, men med modifikation, idet en lokalpro-duktion i synovialvævet af protein og herunder specielt γ -globulin anses for at kunne finde sted. Mønsteret i ledvæsken må antages at afspejle visse træk i inflam-mationsprocessen i synovialmembranen bl. a. karpermeabiliteten.

Der findes forskel mellem serum og ledvæske, når det drejer sig om *total prote-inkoncentration*. Der er også af flere forff. angivet forskel i relative indhold for de forskellige *fraktioner*. Det gælder især for α -2- og γ -globulinerne (*Olhagen* 1951 og *Perlmann & al.* 1954).

En udpræget klinisk-patogenetisk anskuelse ligger til grund for et arbejde af

Perlmann & al. Forff. ønsker at korrelere de forskellige proteinmønstre, der findes i ledvæske fra RA-patienter, med sygdomsvarighed, sygdomsintensitet og andre karakteristika, der giver udtryk for inflammationens intensitet i synovialvævet. *Perlmann & al.* finder kun tvivlsom korrelation med sygdomsintensitet, men sikker korrelation til varighed af effusionen, idet *den relative koncentration af γ -globulin stiger med øget varighed af effusionen*. *Perlmann & al.* mener at kunne inddele ledvæskerne i tre grupper alt efter, om den relative albuminkoncentration er højere, lig med eller lavere i ledvæske end i serum.

Decker & al. 1959 benytter *Perlmann & al.*'s klassifikation af den elektroforetiske fordeling af proteiner i serum og ledvæske. *Decker & al.* finder, at der ved sygdom findes en kraftigere forøgelse af globuliner end af albuminer. *Fordelingen af proteiner i ledvæske nærmer sig i nogle tilfælde til fordelingen af proteiner i serum.*

Det er i patogenetiske overvejelser for RA nærliggende – til sammenligning – at inddrage en ekssudativ ledlidelse, der klinisk ligger fjernt fra RA. Til dette formål vil artrose i reglen være velegnet.

Nettelbladt & Sundblad 1959 mener det sandsynligt, at der ved inflammation sker en *forandring i kapillærpermeabiliteten*, der tillader alle typer proteiner at passere, og at *forskellen mellem RA og artrose skulle afhænge af antallet af beskadigede kapillærer*. Total-proteinindholdet angives af forff. at være et godt mål for inflammationsgraden. På baggrund af ensartetheden mellem permeabiliteten for albumin og γ -globulin, både ved RA og artrose, fremhæves forholdet for α -2-globulin, idet ratioen ledvæske/serum var tydeligt lavere for denne fraktion end for albumin – en forklaring på dette mener forff. ikke at kunne give.

Svartz & Olhagen fremhævede i en artikel fra 1948, at der på det tidspunkt ikke tidligere var offentliggjort arbejder om elektroforetiske studier af ledekssudat. *Svartz & Olhagen* undersøgte ekssudat fra patienter med febris rheumatica, RA og traumatisk hydroks og mente, at der måtte være tale om en filtration af plasma gennem beskadigede kapillærer.

Egne resultater for total-protein

Total-kvælstof (T-N) tages som udtryk for totale proteinindhold i ledvæsken og er bestemt efter Kjeldahl's metode. Mucinet bestemmes således med.

Hvis man går ud fra, at det normale repræsenteres nogenlunde i artroseværdierne (se tabel 53), vil det sige, at der sker en betydelig forøgelse af total-protein i ledvæsken ved de inflammatoriske lidelser, men også ved traumatisk artrit (TA). Det er således *ikke noget specielt for den rheumatoide inflammation, at der kommer et stort indhold af total-protein i ledvæsken*.

Der er, modsat forholdet for ledvæske, *ingen forskel mellem de omhandlede sygdomsgrupper, når det drejer sig om total-protein i blodet* (se tabel 54).

Forholdet mellem T-N i ledvæske og total-protein i blodet ved RA

Når forholdet mellem T-N i ledvæske og total-protein i serum tegnes op i diagram med patienten som enhed, således at der indgår ét punkt fra hver patient, er der fundet svag tendens til en positiv sammenhæng (diagrammet ikke gengivet). Men en given mængde (f. eks. 700 mg%) T-N i ledvæsken kan dog forekomme samtidigt med vidt forskellige værdier for koncentrationen af protein i blodet. Omvendt er en svag sammenhæng mellem proteinindholdet i den lokale ledeffusion og universelt (bedømt ved blodet), er dette på ingen måde noget karakteristisk ved RA.

Fordelingen af T-N i ledvæske og total-protein i serum er velegnet til udregning af *gennemsnitsværdier*, der findes opført i tabel 58. Total-protein i serum har i det væsentlige ens gennemsnitsværdier for RA, oligoartikulær artrit (OA), traumatisk artrit (TA) og artrose (A). For T-N i ledvæske er der tydeligt lavere værdi for A, medens de tre øvrige grupper i det væsentlige har ens gennemsnitsværdier.

Diskussion

Det synes at fremgå af de opnåede resultater, at den totale proteinmængde i ledvæske, under forskellige patologiske tilstande, er uafhængig af proteinindholdet i blodet. Synovialmembranens tilstand må anses for at bestemme, hvor meget protein, der slipper ind i ledhulen fra blodet.

Proteinfraktioner i blod og ledvæske ved RA i eget materiale

Forholdet mellem albumin, α -2- og γ -globulin, bestemt samtidigt i blod og ledvæske, er afbildet i diagrammer (se fig. 12, fig. 13 og fig. 14).

Med papirelektroforese har man fundet tendens til samme relative koncentration af albumin i serum og ledvæske, medens α -2-globulinet tydeligt ligger højere i serum end i ledvæske og γ -globulinet højere i ledvæske end i serum ved klassisk kronisk leddegigt. Til vurderingen indgår prøven som enhed; men som sædvanligt – når andet ikke er anført – benyttes kun resultater opnået uden påvirkning af KS-terapi.

Proteinfraktionerne ved RA sammenlignet med OA, TA og A

Albumin (tabel 55)

Den mindste relative koncentration forekommer ved RA. Ved OA er der tydeligt mere albumin i ledvæsken end ved RA. Det mest normale må anses for at være værdierne ved TA og A.

Diskussion

At den procentvise koncentration af albuminet falder ved RA kan delvis være udtryk for en samtidig stigning for globulinfraktionerne.

Det er ikke alene koncentrationen af T-N, der afgør indholdet af albuminfraktionen. Både RA og TA har høje værdier for T-N, men der er stor forskel for albuminindholdet i ledvæsken.

α -2-globulin (tabel 56)

Forhøjet α -2-globulin i ledvæske er oplagt nært knyttet til inflammation – mere udtalt ved RA end ved OA.

Diskussion

Trods det store proteinindhold i ledvæsken ved TA forekommer der her ingen relativ forøgelse af α -2-globulinet. På dette område er der således stor forskel på de to inflammationsformer og den traumatiske irritation. Der kan godt sive meget total-protein igennem fra blod til ledhule uden samtidig relativ forøgelse af α -2-globulinet. Et eksempel på dette findes ved TA (se tabel 58).

γ -globulin (tabel 57)

For γ -globulinfraktionen i ledvæske må værdierne ≥ 20 % anses for at være forhøjede. Forhøjet γ -globulin i ledvæske er oplagt nært knyttet til rheumatoid inflammation; langt mere udtalt for RA end for OA.

Også for γ -globulin gælder, som for α -2-globulin, at der ved TA ikke forekommer relativ forøgelse trods stort total-protein i ledvæsken ved TA. γ -globulin kan være forhøjet ved A.

Diskussion

Forøget γ -globulin i ledvæske skønnes at være forbundet med inflammation. *Det høje niveau, der træffes ved RA, kan antages delvis at være fremkaldt af en lokal produktion* – måske især fra plasmacellerne.

Wilkinson & Jones 1962 fandt, at ratioen ledvæske/serum for γ -globulin var < 70 % hos 21 artroser bortset fra 3, og hos 6 traumatiske artriter, men > 70 % hos 38 RA-patienter bortset fra fem effusioner. Den særlig høje led-

væske/serum ratio for γ -globulin ved RA mener *Wilkinson & Jones* i nogen grad skyldes, at noget af γ -globulinet er produceret lokalt i synovialmembranen. *Wilkinson & Jones* fremhæver bl. a., at Latex Fixation Test, der kan betragtes som indeks for et γ -globulin, af og til er stærkere positiv i ledvæske end i serum; desuden at infiltrationen af lymfocytter og plasmaceller synes at være kraftigst i de tilfælde, hvor ledvæskens γ -globulin var størst (jvf. tabel KK-III).

Olhagen 1951 lægger særlig vægt på sammenligning af elektroforesemønstret i ledvæske og serum. *Olhagen* gør opmærksom på, at γ -globulinkoncentrationen kan findes højere i ledvæske end i plasma. *Olhagen* finder, at det akutte ekssudats proteinmønster og proteinmønstret i det tilsvarende plasma minder om hinanden, når det drejer sig om komponenternes relative koncentration, medens det kroniske ekssudat er karakteriseret ved høj absolut værdi for γ -globulin. For γ -globulin finder *Coke* 1955 signifikant forøgelse i blodet ved aktiv RA, men ikke blandt tilfælde med kortvarig RA. *Coke* samler sit indtryk til, at en stigning i γ -globulin forekommer i de aktive og sene stadier af RA.

Gennemsnitsværdier for proteinfraktioner i ledvæske og i serum

I tabel 58 findes en angivelse af gennemsnitsværdierne. Patienten har været en-
hed ved denne beregning.

De absolutte tal i tabel 58 kan benyttes til at vurdere forholdet mellem kon-
centrationen i ledvæske og serum for de tre proteinfraktioner.

Ved *artrose* (A) fremgår det, at forholdet mellem albuminets koncentration i
ledvæske og serum er 44 % (1,63/3,71). Det nævnte forhold er for α -2-
globulin og γ -globulin henholdsvis 24 % og 37 %.

Ved *RA* er forholdet for albumin 60 %, for α -2-globulin 43 % og for
 γ -globulin 67 %. Gennemtrængeligheden synes således for alle tre fraktioner
højere ved RA end ved A. Det, at tallet for γ -globulin ved RA er højere end
for albumin, er vanskeligt at forstå, medmindre der finder en lokalproduktion af
 γ -globulin sted i synovialmembranen.

De resultater for proteinfraktionernes relative værdier ved RA og A, der fore-
ligger i et arbejde af *Nettelbladt & Sundblad* fra 1959, stemmer – som det ses
af tabel 58 – godt overens med egne resultater. For γ -globulin er der dog lidt
større forskel mellem ledvæske og serum i eget arbejde.

Den absolutte mængde γ -globulin (tabel 58) i ledvæske udgør ca. halvdelen af
indholdet i serum ved traumatisk artrit (TA), en del under halvdelen ved A og
en del over halvdelen ved RA.

Fordelingen over blod-synovial-barrieren er undersøgt af *Prellwitz & al.* 1965,
som fandt forskellig gennemtrængelighed ved inflammatoriske og degenerative led-
lidelser. Således findes ved papirelektroforese, at sammensætningen af proteiner i
ledvæske afviger mindre fra serum ved artrittiske end artrotiske ledekssudater.

Det betyder, at den øgede permeabilitet, der findes ved betændelsesprocessen nivellerer forskellen i proteinbilledet mellem ledvæske og blod.

Alkaliske fosfataser og glukose

Der er udført samtidig undersøgelse for disse to stoffer i blod og ledvæske.

Alkaliske fosfataser repræsenterer en substans, der også dannes lokalt i leddet. Glukose er repræsentant for en substans, der forbruges lokalt i leddet og næppe produceres lokalt.

Når betegnelsen »alkaliske fosfataser« benyttes, ved man meget vel, at forskellige alkaliske fosfataser er inkorporeret, og at nogle måske slet ikke kommer med ved den benyttede metode.

De alkaliske fosfataser ligger i reglen langt højere i blod end i ledvæske, og kun i enkelte tilfælde er niveauet ens de to steder.

Glukose er et næringsstof for leddet. Det indgår også som byggesten i dannelse af forskellige stoffer i bindevævs grundsubstans.

Alkaliske fosfataser ved RA sammenlignet med OA, TA og A

Som det ses af tabel 59, er der aftagende værdier for alkaliske fosfataser gennem rækken: RA – OA – TA – A. De resultater for alkaliske fosfataser, der er opnået med den benyttede teknik, har givet god adskillelse mellem grupperne.

For alkaliske fosfataser i serum er delt ved grænseværdien 8,0 enheder, hvilket er en dobbelt så høj værdi som i ledvæske. Af tabel 60 fremgår, at man på den måde får nogenlunde samme del af RA-patientmassen udskilt.

Der forekommer højere værdi for alkaliske fosfataser i blodet ved RA end ved OA og A. En éntydig forklaring på dette er vanskelig. Som mekanisme kan man dels tænke på leverpåvirkning og dels på en øget osteoblast-osteoklastvirksomhed i knoglerne, der bliver halisteretiske (*Hazell & Ortiz 1966*).

Diskussion

Blandt betændelsescellerne i ledvæske findes alkaliske fosfataser hovedsagelig i polymorfnukleære leukocyter (PMN) (*Haight & Rossiter 1950*), og aktiviteten af alkaliske fosfataser i PMN forøges i inflammatoriske stadier (*Wiltshaw & Moloney 1955*). I tabel KK-I findes signifikant positiv $KK = 0,41$ mellem alkaliske fosfataser og PMN i ledvæske. Ved RA har fibroblaster i synovialvævet en ret høj – omend ikke signifikant – KK (tabel KK-III) over for alkaliske fosfataser i ledvæske. En udligning af forskellen mellem blod og ledvæske foreligger

ved de inflammatoriske ledsygdomme, hvis *A* benyttes som udtryk for det mest normale. Der er grundlag for at antage, at denne udligning i nogen grad skyldes lokale forandringer.

Glukose ved RA sammenlignet med OA, TA og A

I eget arbejde var patienterne ikke fastende, da prøven blev udtaget. For blodet (tabel 62) sammenlignes området 60–89 mg⁰% i de forskellige sygdomsgrupper. For ledvæsken (tabel 61) sammenlignes området ≤ 89 mg⁰%. På dette grundlag findes betydelig forskel mellem blod og ledvæske for *A*'s vedkommende, idet det er sjældent med lave værdier i ledvæske for *A*. *A* betragtes som ikke-inflammatorisk ledlidelse, der nærmer sig »det normale« mest.

RA har samme glukoseværdi for blodet – i det omhandlede område – som *A*. For ledvæske, hvor der ved *A* var få patienter med lav glukoseværdi, er der ved *RA* mange med lav glukoseværdi. *OA* har svag tendens til højere blodsukker end *RA*, og glukose i ledvæske ligger også på et lidt højere niveau ved *OA* end ved *RA*. Dette fremgår også af de gennemsnitsværdier, der er opført i tabel 63.

Der er foretaget en beregning af, hvor mange patienter, som havde *mest glukose i blodet* og hvor mange, som havde *mest glukose i ledvæsken*. For *RA* var forholdet ca. 2 til 1, for *OA* og *TA* ca. 1 til 1 og for *A* ca. 1 til 4. Det er således hyppigt ved *RA*, at der er mindre indhold af glukose i ledvæske end i blod, medens dette er sjældent ved *A*.

Diskussion

Med den benyttede gruppeinddeling for glukoseværdier i blod og ledvæske ligger resultaterne for *A* og *RA* ens i blodet, men går i forskellig retning i ledvæsken. Det skønnes berettiget at undlade at benytte fastende forhold. Glukosebestemmelse i blod og ledvæske, udtaget uden faste, har haft tilstrækkelig store forskelle i de omhandlede sygdomsgrupper.

Det lave niveau for *glukose i ledvæske* ved *RA* kan tænkes at have forskellige årsager. *Ropes & al.* 1960 har påvist forsinket indtrængen af glukose i det rheumatoide led og fremkommer med den interessante hypotese, at et cellulært transportsystem kan være svækket. Det har vist sig, gennem diagram (ikke gengivet) i eget arbejde, at glukose i ledhulen hos flere *RA*-patienter var større end i blodet. Dette kan være udtryk for, at forbruget i blodet sker med større intensitet end i leddet.

Øget forbrug af glukose i synovialmembranens celler og i de hvide blodlegemer i ledvæsken anses også af *Hamerman & Barland* 1966 for at være en forklaring på det som oftest lave niveau for glukose i ledvæske. *West & al.* 1962

har undersøgt forskellige enzymer i ledvæske. Modsat arthritis urica fandtes ved RA udtalt forøgelse af glykolytiske og oksydative enzymer i ledvæsken. *West & al.* fandt positiv korrelation mellem enzymaktiviteten og inflammationen, bedømt ved leukocytallet. Det diskuteres i arbejdet, om enzymerne frigøres fra leukocyterne eller fra synovialvævet.

I egne undersøgelser har der været en signifikant negativ korrelation mellem % PMN i ledvæsken og koncentrationen af glukose. I pleuraekssudat af forskellig ætiologi fandt *Glenert* 1962 lave værdier for glukose. *Glenert* mener, at ætiologien er uden betydning, og alene højt celletal, samt forandringer i den serøse membran, er afgørende for de lave værdier for glukose.

Efter KS-terapi intraartikulært fandt *Van Pelt* 1963, at der i inflammatoriske led hos heste og kalve skete en stigning i glukosen i ledvæsken, men også en stigning i det absolutte tal for PMN. Efter dette er det snarere vævet i synovialmembranen end PMN, der spiller den væsentligste rolle for forbruget af glukose; når inflammationen stilles i ro, nedsættes vævets stofskifte.

Gentagne undersøgelser – af ledvæskefænomener – inden for samme patient og mellem forskellige patienter i RA-materialet

Gennem dette undersøgelsesprogram er foretaget en vurdering af variationen for nogle ledvæskefænomener inden for samme patient på forskellige tidspunkter og variationen for ledvæskefænomenerne mellem de forskellige patienter. For prøverne udtaget fra samme patient, er der mindst 4 måneder imellem de enkelte prøvetagninger.

Hos 67 patienter (G-materialet) er undersøgt, hvorledes totale antal hvide blodlegemer (tot. hv.), % polymorfnukleære leukocytter (PMN), totale antal PMN (tot. PMN), totale ikke-polymorfnukleære leukocytter (TIP), total-hexosamin (T-H), alkaliske fosfataser (alk. fosf.) og glukose varierer, dels mellem prøver udtaget fra samme patient med mindst 4 måneders mellemrum og dels mellem de enkelte patienter.

Hos 89 patienter (E-materialet), der kun indgår med én prøve fra hver, er undersøgt for variationen fra patient til patient for de samme fænomener som i G-materialet.

Resultaterne af undersøgelserne fremgår af tabel 64.

Cellerne

Det ses, at der er en tydelig variation fra patient til patient for tot. hv. og for tot. PMN, medens der ikke findes nogen variation fra patient til patient for %

PMN. For TIP er den nævnte variation lige under signifikansgrænsen, og dog ses en væsentlig variation i E-materialet.

Både for tot. hv. og % PMN er der langt større overensstemmelse mellem højre og venstre knæled, end knæled både inden for samme patient og mellem forskellige patienter.

Diskussion

Det er således oplagt, at variationen mellem patienterne er større end inden for patienterne, når det drejer sig om totale antal hvide blodlegemer og totale antal polymorfnukleære leukocytter. Den akut prægede inflammationsproces synes således at være mere stabil inden for den enkelte patient, end mellem forskellige patienter med RA. Evnen til at udvise akut inflammation i knæled ved RA skønnes at differentiere patientmaterialet.

Nogle substanser

For T-H og alkaliske fosfataser, der begge må anses for at være sammensatte substanser, findes ikke påviselig variation mellem patienterne. Derimod er der tydelig variation mellem patienterne for glukose. Resultatet for glukose forstærkes af, at der for patienterne i E-materialet er en noget større variation end forventet ud fra resultaterne for de patienter i G-materialet, der har prøven som enhed.

Diskussion

De sammensatte substanser, T-H og alkaliske fosfataser, synes ikke at have noget karakteristisk og ensartet niveau for de enkelte patienter. Derimod synes glukose at være et ledvæskefænomen, der har ret ensartet niveau hos den enkelte patient på forskellige tidspunkter og skønnes også at differentiere RA-materialet.

Fordeling af fænomenerne i synovialvævet

Patologi og klinik

(tidligere undersøgelser)

Patologisk–anatomiske forandringer kan forekomme i alt bindevæv ved RA, og en særlig udtalt manifestation er de forandringer, der ses i synovialmembranen. Da man står på bar bund, hvad angår ætiologien og i nogen grad også patogenesen ved RA, må så fulminante forandringer, som man kan finde i synovialmembranen ved denne lidelse, derfor vække den største interesse.

Man bør ikke – som *Schwartz & Cooper* 1961 – blot betragte forandringerne i synovialmembranen som et middel til at stille en diagnose. I synovialmembranen udspiller sig meget udtalte sygdomsprocesser – vel nok mere udtalt end andre steder i organismen ved RA. Synovialmembranen i knæleddet ved RA kan opnå kraftig forstørrelse, og både *Allison & Coonse* 1929 og *Stevens & Whitefield* 1966 omtaler, at synovektomi kan befri patienten for ledsmerte og bedre almentilstanden.

En direkte henvisning til synovialmembranens betydning for patogenetiske processer findes i et arbejde af *Lang* 1962. Forf. mener, at RA i høj grad er provokeret af ændringer i synovialmembranen og skriver: »dass die chronisch–rheumatoide Polyarthrit is an die Synovialis (pseudoepithelialer Grenzflächenbelag mit sekretorischen Fähigkeiten) gebunden ist, deren krankheitsbedingte Fehlleistung (dyskretorische Synovialopathie!) wahrscheinlich einen biologischen arthrogenen Vorgang mit Autoaggressionscharakter auslöst«. Denne tolkning kan siges at være meget hypotetisk, men pointerer synovialvævet's ophøjede stilling.

De morfologiske forandringer ved RA

Et vendepunkt i bedømmelsen af synovialvæv skete med indførelsen af *Polley & Bickel's* biopsinål i 1951. Før den tid var man henvist til at udtage væv fra synovialmembranen enten ved artrotomier eller ved sektion.

Det kan ofte volde nogen vanskelighed at klargøre, hvorvidt det virkelig drejer sig om det, vi idag forstår ved rheumatoid artrit, når ældre tiders forff. behandler spørgsmålet om histologiske forandringer ved kronisk artrit.

Den rent morfologiske beskrivelse af forandringerne i synovialmembranen ved

RA har ikke ændret sig meget gennem det sidste århundrede. Beskrivelsen er dog blevet mere og mere detaljeret, efterhånden som man er kommet i besiddelse af bedre farvemetoder og bedre mikroskopisk udstyr. Synovialmembranen ved aktiv RA udviser i reglen karakteristiske træk i hæmatoxylin-eosin-farvede snit, men man kan dog alligevel ikke betragte noget enkeltfænomen for specifikt (Barland & al. 1964).

Selv om det især er gennem de senere decennier, at den reumatologiske forskning er blevet systematiseret på internationalt plan med udgivelse af tidsskrifter m. m., har forskere gennem de sidste hundrede år i høj grad interesseret sig for histo-patologien. Morfologien var jo netop det felt, hvor man i ældre tider havde lettest ved at opnå resultater. Biokemi og serologi var udviklet i langt ringere grad.

I Hueter's bog om »Klinik der Gelenkkrankheiten« 1870 findes et stort kapitel om betændelsestilstande i leddene, og tidligere arbejder af denne art synes ikke at foreligge. Hueter mener, at intet andet væv i organismen har så kraftig betændelsesreaktion som synovialvævet og omtaler, at det anatomiske grundlag for denne disposition er kar- og cellerigdommen.

Allison & Coonse 1929 mente, som omtalt, at synovektomi på et knæled kunne give bedring i almentilstanden. Bick 1930 er ikke enig i denne opfattelse, og ud fra de histo-patologiske undersøgelser af synovialvæv ved »chronic synovitis« følger han sig overbevist om, at det drejer sig om sekundære forandringer til en systemlidelse. Bick mener, at den lokale reaktion skyldes forstyrrelser i karmekanismen i det subsynoviale væv.

Ghormley & Deacon 1936 beskrev forandringerne i synovialvæv udtaget ved synovektomi fra knæled med *proliferativ artrit*. Forff. angiver, at denne lidelse giver de største forandringer i synovialmembranen; de lægger særlig vægt på »the focal collection« af celler i vævet, men mener ikke, at disse er perivaskulære. Ghormley & Deacon fremkommer med den hypotese, at cellephobningerne kan skyldes et allergisk svar fra synovialmembranen på et toksisk biprodukt fra en infektion.

Kling omtaler i sin bog fra 1938 forandringer i synovialvævet ved inflammation og inddeler i to slags forandringer. Den første er en almindelig bindevævsreaktion med dilatation af karrene og udvandring af leukocytter og senere makrofager; der kommer også præcipitation af fibrin i vævet. I Kling's anden fase er der en specifik reaktion for synoviocytterne; der ses hypertrofi af disse celler, idet der kan dannes adskillige rækker.

De senere års angelsaksiske undersøgelser

De morfologiske forandringer ved RA har, efter at Polley & Bickel's biopsiteknik blev indført, specielt været studeret af forskere fra USA. I de allersidste år er

morfologiske strukturer beskrevet af *Cochrane & al.* 1965, *Roy & al.* 1966 og *Norton & Ziff* 1966.

Forskellige problemstillinger har været på tale i de arbejder, der har været resultatet af undersøgelserne.

1. Ren morfologisk beskrivelse, herunder histo-kemiske undersøgelser
2. Mere specielle undersøgelsesmetoder udført på det udtagne væv (f. eks. enzyrstudier, elektronmikroskopiske undersøgelser og immun-histologiske undersøgelser)
3. Pato-fysiologiske undersøgelser, hvor der er søgt efter korrelation til forskellige kliniske og laboratoriemæssige undersøgelser.

De mest iøjnefaldende morfologiske forandringer, der er beskrevet ved RA, har været følgende:

1. Proliferation af synoviocytlaget
2. Degeneration af cellerne i synoviocytlaget
3. Ødemdannelse i det subsynoviale væv
4. Proliferation af fibroblasterne subsynovialt
5. Ophobning af betændelsesceller, overvejende mononukleære og herunder plasmaceller, både diffust og i follikler
6. Tab af den normale kollagene struktur med »homogenisering« af fibre
7. Karforandringer og herunder forøget mængde arterioler og fortykkelse af væggene i små arterier.

De nævnte forandringer kan være mere eller mindre udtalte som udtryk for forskellige grader af synovitis. I øvrigt kan de sædvanlige stadier af inflammationsprocessen i bindevæv i almindelighed iagttages i synovialmembranen: ødemdannelse → »granulationsvæv« → fibrøs omdannelse.

Zevely & al. 1956 undersøgte synovialmembraner fra 17 patienter med RA og fandt forandringer, der blev karakteriseret på samme måde som anført i ovennævnte morfologiske beskrivelse. *Zevely & al.* mente sig dog ikke i stand til at skelne mellem forandringer ved RA, LED, dermatomyositis og Reiter's syndrom. En lignende morfologisk beskrivelse blev benyttet af *Mikkelsen & al.* 1958 a, som undersøgte et materiale på 71 patienter med RA. *Mikkelsen & al.* var ikke i stand til at finde essentielle forskelle mellem RA, juvenil RA, perifere ledaffektioner ved reumatoid spondylit, Reiter's syndrom, RA med positiv LE-celle-test, psoriasis og Sjögren's syndrom. *Mikkelsen & al.* mener, at den *diagnostiske værdi af histologiske undersøgelser af væv fra synovialbiopsier mere er indskrænket af vanskeligheden ved at fortolke de histologiske forandringer* end i vanskeligheden ved at få tilstrækkelig meget væv. Forsøg på en noget mere udpenslet beskrivelse af de morfologiske forandringer blev gjort af *Wilkinson & Jones* 1963. Disse forff. omtalte bl. a. den fokale ophobning af celler, der specielt har re-

lation til blodkarrene. *Wilkinson & Jones* fandt, at plasmaceller med to kærner ikke var ualmindelige. I 6 af 34 biopsier udtaget inden tre måneder fra sygdommens begyndelse fandt *Wilkinson & Jones* forandringer lokaliseret til synoviocytlaget og vævet umiddelbart derunder. De infiltrerende celler kunne omfatte moderate mængder af neutrofile granulocytter. Hos en enkelt patient fandtes intens infiltration med makrofager, der indeholdt et homogent eosinofilt materiale, der var PAS-positivt. Forff. angiver, at fortolkningen af biopsimaterialet er vanskelig og burde overgives til en patolog med særligt kendskab til synovialpatologi.

Egne resultater for den patologiske synovialmembran

Man har ikke tidligere set forsøg på at få et kvantitativt indblik i de patologiske forandringer, der forekommer i den rheumatoide synovialmembran. En kvantitativ bedømmelse af de iagttagne morfologiske forandringer i synovialmembranen, er dog benyttet af *Houli & al.* 1959, som undersøgte 16 biopsier fra patienter med osteoartrose. I eget arbejde er benyttet en graduering for fænomenerne ved beskrivelse af den enkelte synovialmembran. En sådan graduering har først kunnet foretages, efter at præparaterne er set igennem flere gange, for at man har kunnet få et indtryk af, hvor grænserne mellem de forskellige grader skulle sættes.

Man har anset en graduering for ganske nødvendig for at kunne korrelere med de kliniske forandringer.

Resultaterne for korrelation med kliniske oplysninger findes i kapitel 10. I nærværende afsnit redegøres for de histologiske forandringer, der har været mest iøjnefaldende i den rheumatoide synovialmembran. Gennem den omtalte graduering har man søgt at få et udtryk for, hvor udtalte forandringerne har været i det benyttede biopsimateriale. For at have sammenligningsgrundlag er benyttet synovialvæv fra andre patientgrupper, bl. a. fordi synovialvæv fra normale vævsskeligt lader sig fremskaffe.

Forklaring på de behandlede fænomener samt den kvantitative graduering fremgår af tabel 37.

Synoviocytterne

Der er behandlet fem forskellige fænomener, der har tilknytning til synoviocytterne:

1. Kæmpecellerne
2. Degeneration af synoviocytterne
3. Proliferation af synoviocytterne
4. Pyroninofili af synoviocytterne
5. Alcianfarvning af synoviocytterne.

Kæmpecellerne

I synoviocytlaget har man i flere tilfælde ved de inflammatoriske artriter observeret kæmpeceller (fig. 15) af ca. 40–100 μ i størrelse. Cellerne har op til 10 randstillede cellekærner af samme udseende omend lidt mørkere, end man sædvanligvis finder det for synoviocyterne, når disse befinder sig in situ. Kæmpecellerne kan være placeret ganske yderligt i et mere eller mindre prolifereret synoviocyttag, men kan også findes dybt i dette lag og i enkelte tilfælde endog en smule subsynovialt blandt prolifererende fibroblaster. Dette kan tages til indtægt for nært slægtskab mellem synoviocytter og fibroblaster (*Lever & Ford 1958*), selv om disse to celletyper adskiller sig tydeligt morfologisk og har forskellig farvbarhed, f. eks. når de farves a. m. Unna–Pappenheim og med alcianblåt.

Kæmpecellerne er som oftest *kraftigt PAS-positive* og danner kontrast, hvad farvbarheden med PAS angår, over for de omkringliggende synoviocytter. Denne PAS-positivitet kan tænkes at stamme fra glykokalyx, der er et mere eller mindre tydeligt overfladelag af polysakkarider, der findes på alle celler og måske er ansvarligt for adhæsionen mellem de enkelte celler. Ved elektronmikroskopi har *Hamerman & Barland 1966* påvist et amorft materiale som ekstracellulær matrix mellem synoviocyterne. *Lever & Ford* har observeret en tynd film af PAS-positivt materiale over synovialgrænseceller; forff. mente, at det kunne dreje sig om synovialmucus. *I egne præparater er observeret ganske tydelig PAS-positivitet for grænserne mellem synoviocyterne. Det kan passe med, at kæmpecellerne stammer fra fagocytose af beskadigede synoviocytter.*

Fænomenet kæmpeceller har været et ret hyppigt fund blandt egne biopsier (se tabel 65); så hyppigt, at man finder det mærkeligt, at fænomenet ikke er med i den almindelige beskrivelse af den rheumatoide synovialmembran. Fænomenet er udelukkende set ved inflammatoriske artriter og i højere grad ved RA end ved oligoartikulær artrit (OA).

Diskussion

Kæmpecellerne kan tænkes at stamme fra andre synoviocytters fagocytose af degenererede synoviocytter. Dette er delvis bekræftet af de resultater, man har fundet for korrelation mellem synoviocytdegeneration og kæmpecelledannelse – korrelationskoefficienten fandtes til 0,28, hvilket er signifikant. Der er god baggrund for at antage, at synoviocyterne kan være fagocyterende, da de er beslægtede med fibroblaster. Ved elektronmikroskopiske undersøgelser er påvist flere typer synoviocytter bl. a. den fagocyterende type A, der er omtalt af *Norton & Ziff 1966*.

Man har kun set sporadisk omtale af fænomenet kæmpeceller i synovialvævet. *Boyes 1966* mener, at intraartikulær blødning kan fremkalde en irritationstilstand

med kæmpeceller i synovialvævet. *Grimley & Sokoloff* har i et arbejde fra 1966 omtalt synoviale kæmpeceller af samme morfologiske karakter, som er observeret ved egne undersøgelser. *Grimley & Sokoloff* fandt kun fænomenet hos sero-positive RA-patienter. Histo-kemisk fandtes, -at kæmpecellernes cytoplasma – der var fingeranuleret – farvedes moderat eosinofilt samt PAS-positivt. Elektronmikroskopiske undersøgelser af 3 tilfælde viste strukturelle træk af lignende art, som hos de makrofaglignende synoviocyter.

Kæmpeceller omtales andre steder i den rheumatoide organisme. *Raven & al.* 1948 omtalte tilstedeværelsen af kæmpeceller i »necrobiotic nodules«, der forekom flere steder i kroppen, blandt andet i interne organer hos en patient med RA. *Bywaters* 1953 har, hos 2 patienter med RA og fisteldannelse fra ledområde til huden, påvist kæmpeceller i det granulomatøse væv fra en finger. Man har også set omtale af kæmpecelledannelse ved eksperimentel synovit. *Rawson & Torralba* 1967 fremkaldte synovit af lignende karakter som ved RA efter injektion af forskellige immunsystemer hos normale kaniner. *Rawson & Torralba* opnåede kraftig proliferation af synoviocyter samt kæmpecelledannelse. *Ball & al.* 1964 har fundet, at synoviocyterne optager jernholdigt dextran fra ledhulen. Senere kan cellerne degenerere og blive fagocyterede. Fagocytotisk virksomhed kan således induceres med fremmed stof injiceret i ledhulen.

Et led i den rheumatoide proces kan tænkes at være et noxe af »toksisk/allergisk« karakter, der især nedbryder synoviocyterne, hvorefter der gennem fagocytose dannes mangelkernede kæmpeceller. Partikler af deoksyribonukleinsyre i ledvæsken forekommer især i tilfælde af længerevarende RA (*Pekin & al.* 1966). Dette kan tænkes at være forårsaget af særlig stort kærnehenfald fra synovialmembranen. Kæmpecellerne fandtes i eget arbejde især hos patienter med langvarig RA. Også kæmpecelledannelse kan passe med en kraftig cellenedbrydning.

Rynearson 1931 opfatter de subsynoviale områder af synovialmembranen som hørende til det retikulo-endoteliale system (RES); men efter de omtalte fund må både det subsynoviale lag og synoviocylaget indgå i RES. Den hyppigere tilstedeværelse af kæmpeceller ved RA end ved oligoartikulær artrit (OA) kan måske tages til indtægt for en mindre aktivitet i RES ved OA end ved RA, i det mindste i den lokale ledaffektion. Fuldstændig mangel på kæmpeceller ved traumatisk artrit (TA) og artrose (A) passer med, at RES overhovedet ikke er mobiliseret ved disse lidelser.

I 1939 har *Fisher* beskrevet kæmpeceller af Aschoff's type i synovialvævet ved aktive stadier af RA, og han tog dette til indtægt for, at febris rheumatica og RA kunne tænkes at være forskellige kliniske manifestationer af samme fundamentale patologiske proces.

Efter injektion af kulpartikler af en størrelse på 200–2000 Ångström i knæleddet hos kaniner, fandt *Adam* i 1966, at det mest karakteristiske var invasion af makrofager. Der kom tilsyneladende ikke en kæmpecellereaktion, men makrofagerne forblev i det subsynoviale væv som et granulom, der var forsynet med

mange blodkar. Morfologisk lignede makrofagerne synovialmembranens synoviocytter.

Det er vanskeligt at overse, hvor stor en evne synovialmembranen som helhed har til at fagocyttere. Men meget tyder på, at denne egenskab er væsentlig. Det understreger *synovialmembranens omnipotens* og gør det mere forståeligt, at der netop i dette væv udspilles så voldsomme processer ved RA.

Degeneration af synoviocyterne

Nichols & Richardson 1909 skelnede på patologisk-anatomisk grundlag mellem proliferativ og degenerativ artrit. *Nichols & Richardson* mente, at hver type repræsenterede en vævsreaktion på forskellige årsager. Både degeneration af synoviocyterne og, som det ses nedenfor, proliferation af synoviocyterne har også hos egne RA-patienter været hyppige træk.

I synovicytlaget har været påvist mere eller mindre udtalt degeneration af cellerne. Der kan dels være tale om nedsat evne til at modtage farvestof og dels om forrevet udseende af cellerækkerne og opklaringer i cytoplasmaet. Man kan møde meget forskellig degenerationsgrad for synoviocyterne. Under normale forhold er disse celler velafgrænsede over for hinanden specielt i de dybe lag, hvorimod der helt overfladisk kan være et opsplittet præg for cytoplasmaet ud mod ledhulen. Ved svær degeneration ses, svarende til »synoviocytlæggen«, brokkede cytoplasmarester og områder helt uden cellekerner eller med mørke pyknotiske cellekerner. Et *kraftigt degenerativt præg ses, hvor fibrinaflejring infiltrerer synovicytlaget* (fig. 16).

I tilfælde, hvor synoviocyterne er degenererede, kan de med hæmatoxylin-eosin-farvning være vanskelige at lokalisere. I sådanne tilfælde har farvning a. m. Unna-Pappenheim og med alcianblåt været til hjælp. Med farvning a. m. Unna-Pappenheim ses tydeligt de lettere degenererede områder. Først ved voldsom degeneration svinder pyroninofilien helt.

Sikkert degenereret udseende ($\geq ++$ for degeneration) blev observeret hos 43 af 69 tilfælde med RA (se tabel 66). Blandt gruppen OA forekom degeneration af synoviocyter hos 7 af 13, altså lidt sjældnere. For de to andre sammenligningsgrupper var tallene sikkert lavere. *Det mest udtalte degenerative præg fandtes således ved RA og det mindste ved TA.*

Ved at slå de inflammatoriske og de ikke-inflammatoriske grupper sammen findes degeneration i henholdsvis 50 af 82 (61 %) tilfælde og 4 af 24 (17 %) tilfælde.

Diskussion

En kraftig degeneration af synoviocyterne er nært forbundet med den inflammatoriske proces, der forekommer ved rheumatoide lidelser. Ved TA forekommer degeneration af synoviocyterne sjældent. Både ved de rheumatoide lidelser og ved TA kan findes stort ledekssudat og høj værdi for total-kvælstof. *Degeneration af synoviocyter skønnes således at være uden betydning for gennemtrængeligheden af plasmaprotein og væske til synovialhulen.*

De mellemrum, der er mellem de enkelte synoviocyter, er tilstrækkelige til, at både væske og protein kan passere i store mængder under forskellige patologiske forhold.

I enkelte præparater kan en kraftig pyroninofili findes i lettere til middelsvært degenererede synoviocyter, hvilket kunne tyde på, at de tilbageblevne celler – hvad proteinproduktionen angår – tilsyneladende anstreges til det yderste, før de går til grunde.

Lever & Ford 1958 fandt såvel ved lysmikroskopi som ved elektronmikroskopi, at mange af de mest luminale synoviocyter havde et degenereret udseende under normale forhold. *Lever & Ford* betegner disse celler som forrevne i nogle områder, medens cellerne kan være forholdsvis intakte andre steder. De degenerative tegn, der synes at forekomme ved lysmikroskopi, benægtes af *Norton & Ziff* 1966, som ved lysmikroskopi ikke finder degenerative tegn i synoviocyterne. *Norton & Ziff* finder synoviocyterne intakte, men afviser ikke, at de degenererede celler kan være stødt af.

Proliferation af synoviocyterne

Voldsom proliferation kan forekomme ved RA. Proliferation er dog ikke altid til stede ved kraftig betændelsesreaktion subsynovialt. Man kan se en endog meget kraftig infiltration med betændelsesceller subsynovialt ved manglende proliferation. *Proliferation af synoviocyterne kan næppe betragtes som en ganske simpel bindevævsreaktion.*

Ved sikker proliferation af synoviocyterne er de enkelte celler løsere pakket (fig. 17), end under normale forhold. Der kan være op til 5–6 rækker over hinanden. Foruden dannelse af villi, hvor det subsynoviale væv går op mellem lagene i en duplikatur af synoviocyter, kan *ved proliferation også ses mikrovilli, der dannes af cellestrengene af synoviocyter, der vokser ud fra membranens overflade.*

Ved proliferation af synoviocyterne afstødes disse celler ofte og ligger frit i ledvæsken (fig. 18).

Hos 28 af 69 patienter (41 %) med RA er påvist sikker proliferation af synoviocytlaget (tabel 67). Ved OA havde kun 3 af 13 (23 %) proliferation, medens der hos de to andre sammenligningsgrupper var 0 af 24.

Proliferation af synoviocyterne forekommer således kun ved inflammatoriske tilstande, medens det er skønnet, at degenerative tegn godt kunne forekomme ved de ikke-inflammatoriske grupper.

Diskussion

Der er mellem synoviocytproliferation og fibroblastproliferation (tabel KK-II) fundet en tydelig signifikant positiv korrelation. Man kan overveje, om det »rheumatoide noxe« har forkærlighed for celler, der er morfologisk beslægtede. Ud fra tabel KK-III er der i RA-materialet tendens til afhængighed mellem fibroblaster og alkaliske fosfataser.

I en undersøgelse af *Fraser & Catt* 1961 påvises in vitro, at serum fra RA-patienter hæmmer kultur af synovialmembranens celler. In vivo må den lokale proces anses for at dominere over en eventuel hæmning fra blodet.

Proliferation af synoviocyterne omfatter efter *Norton & Ziff* både type A- og type B-celler. Efter dette kunne man tænke sig at finde en positiv korrelation mellem proliferation af synoviocyterne og såvel kæmpecelledannelse som pyroninofili – det sidste som udtryk for en proteinproduktion. Der er i eget arbejde fundet signifikant korrelation for kæmpecelledannelse, men ikke for pyroninofili. Man må forvente, at *proliferation af synoviocyterne specielt har tilknytning til fagocyterende celleelementer*. Ud fra forholdene ved RA er indtrykket, at synoviocyterne især er knyttet til funktioner inden for RES, medens dette ikke er karakteristisk for fibroblasterne. Den senere omtalte kraftige pyroninofili for synoviocyterne må dog anses for at stå i forbindelse med ribonukleinsyre (RNA)-ophobning og proteinproduktion. Denne proteinproduktion har måske mere karakter af produktion fra RES-apparat.

Pyroninofili for synoviocyterne

Dette fænomen har man tidligere kun set beskrevet af *Roy & al.* 1966. I præparater af synovialvæv har man selv observeret *en meget udtalt pyroninofili for synoviocyterne (og plasmacellerne)* med kraftig farvekontrast over for vævets øvrige bestanddele. Kraftig pyroninofili giver udtryk for kraftig ophobning af RNA, der kan anses for at svare til kraftig proteinproduktion, som anført af *Caspersson* 1941. *Brachet* 1959 anfører, at der er éntydig korrelation mellem RNA-indholdet i cellen og cellens proteinsyntese.

Pyroninofilien af synoviocyterne har været så udtalt, at man i mere brokkede biopsier har været i stand til at lokalisere synoviocyterne efter farvning a. m. Unna-Pappenheim.

Synoviocyternes positivitet for pyroninofili er bedømt på celler uden større

degenerative tegn, og der er, som anført (side 110), et oplagt svind i pyroninofilien ved behandling af snittene med ribonuklease.

Der er set tydelig farvning af mastcellerne med farvning a. m. Unna-Pappenheim.

I præparater uden overfarvningstendens kan ses meget smuk kontrast mellem pyroninets røde farve og kontrastfarven, der skyldes metylgrønt (fig. 19). En prolifereret synoviocytblæmme kan ses som en skarpt afgrænset, stærkt rødpletet randzone, medens de underliggende fibroblaster i reglen kun har et svagt rosa skær. Bortset fra plasmacellerne har betændelsescellerne også kun svagt rosa skær i cytoplasmaet. Selv ved RA uden proliferation af synoviocytterne kan ses smuk rød blæmme af et enkelt synoviocyttag. I stor forstørrelse ses i synoviocytterne, at *den pyroninofile substans danner en grynet til vatagtig struktur i cytoplasmaet. For plasmacellernes vedkommende, er der en langt mere fast sammenhængende struktur* for den pyroninofile substans i cytoplasmaet (fig. 20). Nucleoli i synoviocytterne er tydeligt pyroninofile. Ved meget kraftig degeneration af synoviocytterne svinder pyroninofilien bort.

I eget arbejde (tabel 68) er fundet sikker pyroninofili af synoviocytterne hos 33 af 68 (49 %) tilfælde med RA. Blandt patienterne med OA fandtes fænomenet hos 3 af 13 (23 %). Hos de to øvrige sammenligningsgrupper samlet hos kun 1 af 24 patienter, idet der ved TA fandtes den ringeste pyroninofili af de fire undersøgte grupper.

Diskussion

Også for pyroninofili for synoviocytterne gælder, at den kraftigste reaktion forekommer hos de patienter, som har kunnet karakteriseres som RA-patienter. OA danner en jævn overgang til de to ikke-inflammatoriske sammenligningsgrupper. Den kraftige pyroninofili, der fremkommer ved RA, betyder voldsomt øget proteinproduktion. Synoviocytterne stimuleres således af »det rheumatoide noxe« til øget aktivitet. Ved stimulation af synoviocytterne synes alcian-positiviteten at være et mere flygtigt fænomen end pyroninofilien. Dette er omtalt af *Ghadially & Roy* 1967, som undersøgte forholdene ved eksperimentelt hæmarthron hos kaniner. Det passer med det indtryk, man selv har ved inflammatorisk synovitis, hvor alcian-positiviteten sjældent ses uden pyroninofili.

I reglen har der været betydelig kontrast ved farvning a. m. Unna-Pappenheim mellem synoviocytter og fibroblaster. Det tyder på, at der, i det mindste hvad RNA-ophobning angår, er afgjort forskel på funktionen af de to celletyper, der anses for at være i morfologisk slægtskab. Man må gå ud fra, at noget af den forøgede proteinmængde i ledvæsken ved RA er lokalt produceret. Ved korrelation af fænomener inden for synovialvævet og mellem synovialvæv og ledvæske, er der ikke mange signifikante forhold for pyroninofilien – kun for kronisk prægede

betændelsesceller i vævet. Den kraftige pyroninofili kan tænkes at stå i forbindelse med synoviocyttens funktion inden for RES.

I eget arbejde har der ikke været kraftigere pyroninofili ved TA end ved A. Roy & al. 1966 har fundet kraftigere pyroninofili ved TA end hos normale og mener, at den øgede proteinmængde i ledvæsken ved TA kan stamme fra synoviocyterne. Efter egne resultater vil det ikke være sandsynligt, at den forøgede værdi for total-kvælstof (T-N) i ledvæske ved TA, er resultatet af en øget proteindannelse i synoviocyterne. Ved TA må det udelukkende dreje sig om plasma-proteiner, hvilket elektroforese af ledvæske også svarer til.

Castor 1959 eksplanterede fra membrana synovialis til vævskultur. Forf. udtog væv i en dybde, som omfattede mere end synoviocytlaget. Ud fra farvning a. m. May-Grünwald-Giemsa antager Castor, at cellerne i hans vævskulturer har et lavt indhold af RNA. Castor's resultat skyldes måske, at mange fibroblaster fra de dybere lag er kommet med i eksplantatet, men kan i nogen grad nok også skyldes, at han ikke bedømmer fænomenet med farvning a. m. Unna-Pappenheim, men a. m. May-Grünwald-Giemsa.

Alcianfarvning af synoviocyterne

Dette spørgsmål er sparsomt behandlet i litteraturen. Castor 1960 har konstateret farvning af synoviocyterne med alcianblåt og angiver, at der i disse celler også må være andre syreradikaler end de, der stammer fra RNA. Castor havde påvist, at metakromasi for synoviocyterne forringedes af ribonuklease. *I eget arbejde* er også hos nogle patienter påvist tydelig positivitet i synoviocyterne ved farvning med alcianblåt. Med alcianblåt fremtræder synoviocytbræmmen med tydelig kontrast mod det subsynoviale væv (fig. 17). Dette gælder også i de tilfælde, hvor synoviocytlaget ligger på et meget fast, fibrøst underlag, hvorfor det alcian-positive materiale i synoviocyterne næppe skyldes opmagasinering af materiale, der er produceret af underliggende fibroblaster. *Strukturen for det alcian-positive materiale har en mere kornet fordeling end den pyroninofile substans.* Grænsen for intracellulære vakuoler kan være særlig kraftigt blåfarvet.

Sikker positivitet (tabel 69) fandtes i 8 af 69 (12 %) tilfælde med RA. I OA-gruppen var der 0 af 13 tilfælde og hos de to andre sammenligningsgrupper ialt 12 af 23 (52 %) med sikker alcian-positivitet.

Diskussion

Det »normale« må således anses for at være tydelig farvning af synoviocyterne med alcianblåt. Som nævnt under teknik (side 109), svinder alcian-positiviteten

for hyaluronidase. En nøjere udredning af, hvad alcian-positiviteten står for, hører dog næppe hjemme i nærværende arbejde. *Ved de inflammatoriske artriter sker der en udtalt hæmning af alcian-positiviteten.*

Under inflammationsprocessen kan det tænkes, at der i en fase sker en nedsættelse af evnen til mucinproduktion, medens der samtidig kommer en øget evne til produktion af visse proteinstoffer. Svind af alcian-positivitet, som det ses ved inflammatorisk ledlidelse, synes ikke at forekomme ved TA, hvor man har fundet en i reglen endog stærk alcian-positivitet i synoviocyterne. *Ghadially & Roy 1967* beskæftiger sig som nævnt med histo-kemiske undersøgelser af synovialvævet ved eksperimentelt hæmarthron hos kaniner. *Ghadially & Roy* finder, at der kommer en øget alcian-positivitet for synoviocyterne de første timer efter eksperimentets begyndelse. Positiviteten aftager senere og *Ghadially & Roy* mener, at dette skyldes, at mukopolysakkarider siver ind i matriks, der til gengæld farves stærkere. Forff. mener i øvrigt, at alcian-positiviteten dybt subsynovialt skyldes produktion af sure mukopolysakkarider fra fibroblasterne.

Proliferation af fibroblaster

Det er velkendt, at fibroblasterne har en umådelig stor betydning både strukturelt og funktionelt i det organ, der kaldes bindevævet. Fibroblasterne spiller en stor rolle i de reparative processer, der foregår i bindevæv, der er beskadiget. Som fibroblaster er i synovialmembranen medtaget celler, der ikke er betændelsesceller, celler i karvæggene eller synoviocyter. Vævsmakrofager, der har en mindre og kraftigere kromatinfarvet kerne, er ikke udskilt fra de egentlige fibroblaster (jvf. *Castor 1960*).

I tilfælde af kraftig akut præget inflammation, hvor der eventuelt er både fibrin og granulocytter diffust i de overfladiske lag, kan det uregelmæssige billede vanskeliggøre differentieringen mellem synoviocyter og fibroblaster (fig. 16). I reglen er en kraftig fibroblastproliferation i øvrigt ledsaget af *diffus* infiltration med betændelsesceller. Dette fremgår også af tabel KK-II, hvor man ser, at *fibroblastproliferation er knyttet nærmere til diffus fordeling af betændelsescellerne (KK = 0,52) end til noduli synoviales (KK = 0,33).*

Der kan gives eksempler på forskelligartet fibroblastfunktion. Fibroblasterne har enkelte gange (fig. 21) udvist tendens til kæmpecelledannelse. Fibroblastproliferationen kan være ledsaget af let pyroninofili i cytoplasmaet, selv om pyroninofilien ikke når samme kvantitet som for synoviocyterne.

I RA-materialet fandtes en sikker proliferation af fibroblasterne (tabel 70) hos 23 af 69 (33 %) tilfælde.

For OA fandtes proliferation hos 5 af 13 (38 %) tilfælde, medens der *blandt de to ikke-inflammatoriske sammenligningsgrupper ikke var sikker proliferation af fibroblasterne i noget tilfælde.*

Diskussion

Hyppigheden for proliferation af fibroblaster er af samme størrelsesorden som proliferation af synoviocyterne. Ved at betragte tabel KK-II findes *nærliggende relationer til andre fænomener i synovialvævet ved RA for de to beslægtede fænomener, proliferation af synoviocyter og af fibroblaster.*

De påvirkninger, som bindevævet i det subsynoviale område udsættes for ved de to ikke-inflammatoriske ledlidelser, har ikke givet fibroblastforøgelse. Dette præformerede fænomen (fibroblaster) i det subsynoviale bindevæv, reagerer således tydeligt forskelligt på rheumatoid inflammation og påvirkning af ikke-inflammatorisk karakter, men adskiller ikke det lille OA-materiale fra RA.

Det er nærliggende at undersøge forskellige faktorerers forhold til henholdsvis fibroblaster og synoviocyter, idet det udviklingsmæssige slægtskab mellem disse to celletyper erindres. Fibroblasterne og de beslægtede synoviocyter må anses for at være meget potente celler, der har ansvaret for indholdet af forskellige biokemiske substanser i ledvæsken. *De to celletyper* skønnes dog, som anført, at have *forskellige hovedfunktioner.*

Samlet indtryk af synoviocyter og fibroblaster ved RA

Gennem de opnåede resultater har man fået indtryk af, at de nævnte mesenkymale celler indgår i væsentlige patogenetiske mekanismer ved RA. Norton & Ziff 1966 finder, at synoviocytlaget er bemærkelsesværdigt frit for mononukleære betændelses-celler. Dette i forbindelse med manglende degenerative tegn i synoviocytlaget, mener Norton & Ziff taler imod, at synoviocytlaget, der af forff. omtales som »the only morphologically distinct feature of synovial tissue«, er centrum for inflammationsprocessen. Den anskuelse er ikke antagelig ud fra egne resultater; synoviocytlaget må antages at være af væsentlig patogenetisk betydning. Hele synovialmembranen opfattes som medlem af RES – foruden det subsynoviale område (jvf. Ryneason 1931) – også selve synoviocytlaget (jvf. Adam 1966 samt egne resultater).

Nedenfor nævnes nogle karakteristiske træk for de to celletyper.

1. Kæmpecellerne i synoviocytlaget skønnes at være sammensat af fagocyterede synoviocyter. Kæmpecellerne indeholder PAS-positivt materiale, der antagelig stammer fra andre synoviocyter.
2. Pyroninofilien i synoviocyterne kan tænkes at stå som udtryk for samme funktioner som pyroninofilien i plasmacellerne.
3. Synoviocyterne har under normale forhold kraftigere alcian-positivitet end fibroblasterne. Alcian-positiviteten svinder ved RA.
4. Af tabel KK-III bemærkes at korrelationskoefficienten (KK) mellem % polymorfnukleære leukocyter (PMN) i ledvæske og henholdsvis synoviocyt-

proliferation og fibroblastproliferation er 0,17 og 0,36. Dette kan tyde på, at fibroblasterne er nærmere knyttet til akut betændelsesreaktion end synoviocytterne.

5. Fibroblasterne skønnes ikke at have de samme hovedfunktioner som synoviocytterne.

De to beslægtede celletyper synes at have forskellige hovedfunktioner.

Synoviocytterne deltager i kroniske betændelsesprocesser og er knyttet til RES. Synoviocytterne skønnes at deltage i produktion af alcian-positivt materiale.

Fibroblasterne deltager i akut prægede betændelsesprocesser og antagelig i produktion af alkaliske fosfataser.

Fibrin i vævet

Fibrinoid degeneration er efter *Altshuler & Angevine* 1949 ikke specifik for en særlig art beskadigelse i bindevævet, men repræsenterer snarere et af de begrænsede svar, bindevævet har over for en beskadigelse. Det må antages, at det første stadium under udviklingen af fibrinoid består af et mucinøst ødem, og dette ødem forekommer sammen med forøgelse af sure mukopolysakkarider, der fælder ud i bindevæts grundsubstans.

Ud fra den erfaring, man har indhøstet ved mikroskopi af synovialvæv præpareret efter metoderne i eget arbejde, mener man ikke, det er muligt at bedømme fænomenet »fibrinoid degeneration«. Derimod er *undersøgt for aflejring af materiale, der farves positivt a. m. Mallory*, og som er aflejret inde i selve vævet.

Selv om forholdet mellem fibrin og fibrinoid ikke er klarlagt, har man alligevel bedømt mængden af fibrin i synovialvævet og forsøgt at korrelere dette med inflammationsgraden.

Fibrinaflejring i vævet kan optræde i store formationer, infiltrere hele synovialcytlaget og strække sig langt ned i det subsynoviale væv. I tilfælde med kraftig fibrinaflejring ses ofte samtidigt proliferation af fibroblaster og synoviocytter samt infiltration med granulocytter (fig. 16). Dette fremgår også af korrelationskoefficienterne, givet i tabel KK-II.

Ved ekssudative ledlidelser er fibrinaflejring inde i synovialvævet udelukkende observeret ved de inflammatoriske former. Fibrinaflejringer inde i selve synovialvævet har i eget materiale kunnet påvises i flere tilfælde. Man har endnu oftere observeret fibrin uden for vævet svarende til ledvæskeområder. Fibrinet findes oftest i strøg, der kan nå langt ned i det subsynoviale lag, og man må regne med en aflejring gennem sygdomsprocessen.

Ophobning af fibrin i vævet (tabel 71) fandtes ved RA hos 21 af 69 (30 %) tilfælde og hos OA i 5 af 13 (38 %) tilfælde. I de to ikke-inflammatoriske sammenligningsgrupper fandtes intet tilfælde med fibrin i vævet.

Diskussion

Davies 1944 fremkommer gennem et histologisk billede med den hypotese, at fibrin aflejres i synovialmembranens øverste lag, ved at synoviocyterne vokser hen over fibrinet, således at dette inkorporeres i synovialmembranen. I biopsier af synovialvæv fandt Gitlin & al. 1957 fibrin spredt gennem vævet eller i små foci. *De dybtliggende formationer i egne biopsier tyder mere på direkte aflejring i synovialvævet.* Collins forsøgte i 1939 at trække linierne op i forbindelse med problemet fibrinoid degeneration i bindevævet. Collins omtaler, at der er synspunkter, der kan forsvare den indstilling, at fibrinoid svulst af de kollagene fibre og eksudation med nekrose, der farves som fibrin, går forud for proliferation af bindevæv og invasion med leukocytter. Collins mener selv, at de to processer går hånd i hånd, og at det kan være umuligt at sige noget om, hvorvidt den ene kommer før den anden.

Ved elektronmikroskopiske undersøgelser påviste Norton & Ziff aflejring af fibrinlignende materiale ekstracellulært både i rheumatoide og ikke-rheumatoide synovialmembraner, men specielt i førstnævnte.

Bluhm & al. 1966 antager, at fibrin og fibrinlignende materiale influerer på antallet af hvide blodlegemer i ledekssudatet. Bluhm & al. fandt, at fibrin og immunologisk nærtstående materiale var hyppigt forekommende inklusioner i vakuolerne i mange neutrofile granulocytter. Derfor vil fibrin kunne medvirke til progressiv leddestruktion gennem enzymfrigørelse fra nedbrudte neutrofile granulocytter, selv om det oprindelige agens, der startede den rheumatoide proces er borte. Fibrin skulle således kunne medvirke til vedligeholdelse af inflammationsprocessen i det syge led.

I egne synovialbiopsier fra patienter med RA (jvf. tabel KK-II) har *fibrin-aflejring været knyttet til akutte betændelsesreaktioner*. I de stadier, der mere er præget af kroniske betændelsesceller, synes fibrinet af svinde. *Det tyder mere på, at fibrin i vævet er et flygtigt fænomen, der svinder igen, når et akut attack er forbi.*

Betændelsescellerne

Der er behandlet fem fænomener, der har tilknytning til betændelsescellerne: 1. nodulær ophobning, 2. diffus infiltration, 3. granulocytter, 4. rundceller og 5. plasmaceller.

Først skal omtales de morfologiske mønstre, betændelsescellerne kan være ordnede efter. Der kan være tale om en nodulær ophobning af betændelsescellerne, i reglen i tilslutning til arterioler. Der kan være tale om en diffus anordning af betændelsescellerne spredt gennem det subsynoviale bindevæv.

Noduli synoviales

Den karakteristiske opbygning af noduli synoviales findes omkring karstruktur. Cellerne består *langt overvejende af små celler med tæt kærnestruktur og sparsomt cytoplasma* (fig. 22). De rundceller, der kan betegnes som *plasmaceller* ligger ofte *perifert for de egentlige noduli*. Oftest findes samtidigt med noduli synoviales en diffus celleinfiltration, men man kan se tilfælde, hvor cellerne så godt som udelukkende forekommer i noduli synoviales.

Sikker nodulær ophobning af betændelsesceller (tabel 72) fandtes ved RA i 38 af 69 (55 %) tilfælde og ved OA i 4 af 13 (31 %) tilfælde. For de to andre sammenligningsgrupper fandtes noduli synoviales hos 1 af 24 (4 %) tilfælde.

Diskussion

Den nævnte fordeling af betændelsescellerne er altså ganske almindelig ved inflammation og meget sjælden ved ikke-inflammatorisk ledlidelse – idet man dog må huske, at betændelsesceller i sig selv er sjældne ved ikke-inflammatoriske lidelser. Fokal ophobning af lymfoide celler anses af *Collins* 1949 b for at være så karakteristisk et træk i synoviten ved RA, at tilstedeværelsen er det vigtigste enkeltfænomen til den histologiske diagnose af denne sygdom. *Collins* fremhæver, at fænomenet ikke forekommer ved artrose eller hos normale og ej heller under oplagte suppurative forhold. Det synspunkt, at nodulær ophobning er meget karakteristisk for RA, kan man efter egne beregninger ikke tilslutte sig, idet *udprægede kliniske træk ved RA ikke er knyttet stærkere til fænomenet noduli synoviales end til fænomenet diffus fordeling* (se side 212).

Måske kan man tillade sig at betragte den nodulære fordeling som en repræsentation for RES; cellerne består jo langt overvejende af mononukleære typer. Ophobning af lymfocytter kan tænkes at være af betydning for det proteinstofskifte, der fører til antistofdannelse (*Wagner* 1961). Som anført opfatter *Ghormley & Deacon* 1936 en fokal ophobning af betændelsesceller som synovialmembranens svar på en allergisk reaktion. Det er ikke alene i synovialvævet, at man finder aktivering af RES ved RA. En oplagt forøgelse af den fagocyterende aktivitet af RES ved RA er påvist af *Salky & al.* 1965. Undersøgelsen blev udført ved at måle, hvor hurtigt en bestemt »RE-test emulsion« blev fjernet fra blodbanen. *Salky & al.* havde det indtryk, at patienterne med mest udtalte universelle reaktioner hurtigst fjernede testemulsionen fra blodbanen. De fagocyterende celler i RES kan antages at spille en rolle i patogenesen ved RA gennem et immunologisk svar på fagocytosen. Den specifikke immunologiske mekanisme, der ligger bag sygdommen, er dog stadig dunkel.

Diffus fordeling af betændelsescellerne

Diffus infiltration med betændelsesceller anses for især at forekomme som udtryk for en mere akut inflammatorisk forandring. Til gengæld betragtes den typiske fokale lokalisation ofte som udtryk for kronisk inflammation i leddet. Dette er omtalt af *Norton & Storz* 1967, idet disse forff. har fulgt forløbet ved *eksperimentel* artrit.

I den diffuse fordeling af betændelsescellerne er rundcellerne stadig langt dominerende. Man ser dog hyppigere tilstedeværelse af granulocytter blandt cellerne ved den diffuse fordeling end ved den nodulære. Ved den diffuse fordeling kan store områder af synovialvævet være stærkt infiltreret. Plasmacellerne kan være den dominerende celletype (fig. 23).

Ved RA findes den diffuse fordeling oplagt hos 26 af 69 (38 %) og ved OA hos 3 af 13 (23 %). I de to andre sammenligningsgrupper i intet af 24 tilfælde (tabel 73).

Af tabel KK-II ses, at *den diffuse fordeling er nærmere knyttet til synovio-cytaktivitet end den nodulære*; men i vævet også nærmere knyttet til granulocytter end den nodulære.

Diskussion

Nok synes granulocytter – rent morfologisk – at optræde blandt de diffust fordelte celler; men i øvrigt er en diffus celleanordning nok så meget knyttet til et immunologisk præg som noduli synoviales (se side 177). Noduli synoviales har næppe krav på at blive betragtet som mere specifik for RA end en diffus celleinfiltration.

Betændelsescelle typer

Man har skelnet mellem forskellige celleformer i synovialvævet. Herunder granulocytter, rundceller og plasmaceller (der tælles sammen med de øvrige rundceller).

Granulocytter

Granulocytter er fagocyterende og danner ikke antistoffer. I forbindelse med øget karpermeabilitet i inflammationens akutte fase, kommer der også en migration af granulocytter ud i vævet. Man observerede hurtigt under arbejdet med mikroskopi af synovialvæv, at der blandt ikke-inflammatoriske synoviter maksimalt fandtes 2 granulocytter pr. synsfelt i forstørrelsen $\times 1000$. Blandt de mest inflammerede synoviter fandtes maksimalt 20 granulocytter pr. synsfelt i forstørrelse $\times 1000$.

Mængden af granulocytter i synovialvævet ved inflammatoriske synoviter er således langt mindre end ved purulente ledlidelser.

I tilfælde med fibroblastproliferation, ødemophobning samt fibrinaflejring kan granulocytterne indtage en mere dominerende stilling som betændelsesceller. Blandt cellerne i noduli synoviales ses kun undtagelsesvis enkelte granulocytter i randen af celleophobningen. Granulocytterne har i alle tilfælde tilhørt den neutrofile type. Et par tilstandsformer for den rheumatoide synovialmembran har så godt som altid været *fri for infiltration med granulocytter. Dette gælder, hvor kæmpeceller har været dominerende, og hvor der har været kraftigere alcian-positivitet for væv og synoviocytter.*

Blandt RA-tilfældene fandtes (tabel 74) sikre patologiske værdier hos 15 af 69 (22 %) tilfælde og hos OA i 5 af 13 (38 %) tilfælde. Blandt de to andre sammenligningsgrupper fandtes i intet af 24 tilfælde patologiske mængder af granulocytter.

Diskussion

Det drejer sig om langt færre granulocytter end rundceller, når der er tale om patologiske mængder af de to celletyper. Ved infektiøse synoviter findes langt større ophobninger af granulocytter end ved selv de mest udprægede tilfælde af RA. Der findes således ved de inflammatoriske former kun en svag tiltrækning af »akutte« betændelsesceller. *Man må regne med helt andre »noxer« her end ved infektion. Adam 1966 fandt 4 timer efter injektion af kolloidalt kul i ledkaviteten mange betændelsesceller især polymorfnukleære i synovialvævet. En sådan påvirkning må anses for at stå infektionen nærmest.*

Selv om der ved aktiv RA i ledvæsken oftest forekommer mere end 50 % polymorfnukleære celler, er denne celletype altid sparsomt repræsenteret i synovialvævet. *Fisher 1939 finder mangel på polymorfnukleære leukocytter i synovialmembranen ved aktiv RA og angiver, at dette taler imod hypotesen om pyogene organismer i leddet ved RA. I eget arbejde er fundet meget stor kontrast mellem de meget store absolutte tal for polymorfnukleære leukocytter i ledvæske og de meget små tal i synovialvævet selv ved kraftig inflammation. Man kan dog næppe forestille sig, at de polymorfnukleære leukocytter i ledvæsken kan stamme fra andet end synovialmembranen. Af tabel KK-III ses da også, at ved RA er disse celler i synovialvævet stærkt forbundet med samme celletype i ledvæsken.*

Rundceller

Under dette begreb er medtaget alle betændelsesceller med undtagelse af granulocytter. *Perivaskulær ophobning af histiocytære cellelementer er et tidligt morfolo-*

gisk tegn på »delayed hypersensitivity«. Selv om RA har ukendt ætiologi, er der dog morfologiske træk, der også findes ved eksperimentel serumsygdom (der klinisk har artrit) og herunder hyperaktivitet af lymfoidt væv. *Det subsynoviale væv skønnes at rumme en latent fase af RES.*

Rundceller har været langt de mest fremherskende betændelsesceller ved de sygdomsgrupper, der er undersøgt i nærværende arbejde. D. v. s. at celler, man møder inden for RES, også er dominerende i synovialmembranen under visse patologiske forhold.

Blandt 69 tilfælde med RA (tabel 75) havde 47 (68 %) $\geq$ 21 af disse celler som maksimalværdi pr. synsfelt i forstørrelsen $\times 1000$. Blandt OA havde 7 af 13 (54 %) $\geq$ 21 celler pr. synsfelt, medens der blandt de 24 tilfælde i de to andre sammenligningsgrupper kun var 2 (8 %), begge artrosepatienter, med $\geq$ 21 celler pr. synsfelt.

Diskussion

Det er således et almindeligt fænomen, at der findes ophobning af endog store mængder rundceller ved de inflammatoriske artriter, medens dette er sjældent ved ikke-inflammatoriske ledlidelser. Plasmacellernes rolle i immunstofskiftet er hyppigt behandlet og omtales nedenfor. Men også lymfocytterne, der er talrigere, kan have et medansvar i globulinsyntesen. Proteinsyntese i humane lymfocytter kan måles kvantitativt gennem inkorporation af ^{14}C -mærkede aminosyrer i protein. *Forbes & Henderson* 1966 påviste proteinsyre i lymfocytter fra perifert blod hos normale og fandt, at globulinsyntesen i lymfocytterne var meget kraftig hos en RA-patient i akut fase. Det er ikke usandsynligt, at lymfocytter, der er ophobet i synovialvævet ved RA, har samme evne til proteinsyntese og især globulinsyntese.

Plasmaceller

Blandt rundcelletyperne skal plasmacellerne behandles nærmere. Plasmacellerne står som repræsentant for celler, der danner antistoffer og tager del i »allergisk inflammation«, som anført af *Favour* 1961. Immunglobuliner dannes ikke alene af modne plasmaceller, men også af mere primitive celler inden for det retikulære system som vist af *Mellors & Korngold* 1963. I områder med plasmaceller kan ses celler af mere umodent præg, men disse er ikke søgt registreret særskilt i eget arbejde.

Plasmacellerne kan forekomme i meget store mængder i synovialvævet, idet det ikke er ualmindeligt at se flere end 50 pr. synsfelt i forstørrelse $\times 1000$. Ved farvning a. m. Unna-Pappenheim kan opnås meget smukke billeder, hvor plasmacellernes røde cytoplasma danner voldsom kontrast til de øvrige celler (fig. 20).

Et meget karakteristisk træk har været *inklusionslegemer*, der er stærkt pyroninofile og danner en homogen amorf masse, der indtager hele cytoplasmaarealet i plasmacellen; ofte ligger den pyknotiske kerne ekscentrisk i cellen. Disse *inklusionslegemer* kan også ligge uafhængige af plasmacellerne i områder, hvor der i øvrigt forekommer plasmaceller. Inklusionslegemerne ligner de inklusionslegemer, man ser i LE-celler (fig. 24). Der kan være stor forskel på udseendet af plasmacellerne (fig. 25). Cytoplasmaklumpen kan have forskellig størrelse og form. I præparater med denne tendens ses ofte inklusionslegemer. Det er ikke ualmindeligt, at plasmacellerne i synovialvævet er tokærne.

Medens noduli synoviales i sin typiske form består af lymfocytter, danner de rundceller, der a. m. Unna-Pappenheim farves som plasmaceller, oftest mindre samlede formationer. Som tidligere anført er synoviocytter og plasmaceller de celletyper i synovialvævet, der langt overvejende farves med pyronin a. m. Unna-Pappenheim. Af disse to celletyper er farveintensiteten i reglen tydeligt kraftigere for plasmaceller end for synoviocytter.

Store mængder plasmaceller kan findes i det subsynoviale væv uden nogensomhelst proliferation af synoviocytlaget. Store mængder plasmaceller og i øvrigt mange rundceller findes ofte ved stærk villusdannelse. *Som helhed er plasmacellerne i synovialvævet knyttet nærmest til de mere kroniske præg* (jvf. tabel KK-II).

Oplagt patologiske mængder plasmaceller (tabel 76) – regnet som ≥ 6 plasmaceller i forstørrelsen $\times 1000$ – fandtes ved RA hos 27 af 69 (39 %), medens tallene ved OA var 3 af 13 (23 %). Ved de to andre sammenligningsgrupper kun hos 1 af 24 (4 %).

Diskussion

Plasmaceller i synovialmembranen er beskrevet af Wilkinson & Jones 1964, som antager – men ikke beviser – at *γ -globulin produceres lokalt ved RA* – sandsynligvis af plasmacellerne.

Der findes overhovedet ikke patologisk ophobning af plasmaceller ved TA, hvor man også ved ledvæskeundersøgelser har fundet normale værdier for det relative indhold af γ -globulin trods øget mængde total-N i ledvæsken. Ved RA er der tendens til sammenhæng mellem plasmacellehyppigheden og γ -globulinindholdet, medens der er en svag negativ korrelation til total-N (jvf. tabel KK-III). Plasmacellerne har næppe noget at gøre med den store almene proteinmængde i ledvæsken, men derimod er det rimeligt at antage, at *γ -globulin i ledvæsken ved RA delvis stammer fra plasmacellerne*.

Ved RA findes stærkt forøgede mængder plasmaceller i materialet som helhed. Det er dog ganske almindeligt at finde tilfælde, hvor synovialvævet er uden patologisk infiltration med plasmaceller (31 af 69). Det er således *ingen betingelse, at der skal være plasmaceller i synovialmembranen ved RA*.

Som anført andet steds har der i et enkelt tilfælde blandt artroserne været sikker patologisk plasmacelleinfiltration.

I eget arbejde er ikke påvist amyloid i synovialvævet, men blandt plasmacellerne har der været let atypiske former. Der er kun i ganske enkelte tilfælde set PAS-positive plasmaceller.

Plasmocytoide celler og andre pyroninofile retikulære celler vil ved fortsat stimulation kunne afspores fra deres normale differentiering og modning; dette er efter *Teilum* 1966 almindeligvis den fundamentale læsion som årsag til amyloidosedannelse.

I synovialvævet ved RA er i eget arbejde i enkelte tilfælde fundet inklusionslegemer, respektive hæmatoxylinlegemer, der ganske ligner de, der ses i LE-celler. Tilstedeværelse af hæmatoxylinlegemerne i vævet kan tyde på et patogenetisk slægtskab med antinukleære faktorer (ANF) i serum (*Holman & Robbins* 1959). En særlig høj koncentration af *ANF i serum kunne tænkes at være produceret af plasmacellerne*, blandt andet i synovialvævet. Det har dog ikke været muligt i eget arbejde at påvise korrelation mellem AGKT (antihuman-globulin-konsumptions-test til påvisning af antinukleære substanser) i serum og plasmacellemængden i synovialvævet.

Grundsubstansens farvbarhed

Det skal i nærværende arbejde ikke diskuteres, om farvning med alcian- og toluidinblåt kan kaldes histo-kemiske farvemethoder eller ej. Der skal blot redegøres for de resultater, der er opnået med alcian- og toluidinblåt.

Metakromasi

Væv til denne undersøgelse er fikseret i 4 % basisk blyacetat og farvet med toluidinblåt. Undersøgelsen må anses for at kunne give oplysninger om fordelingen af sure mukopolysakkarider i vævet ved forskellige ledaffektioner og i forskellige faser af RA.

For metakromasi intercellulært finder *Asboe-Hansen* 1950 b, at kuløren er kraftigst superficielt i synovialmembranen. *Asboe-Hansen* omtaler, at enzymatisk nedbrydning af hyaluronsyre i bindevævet udløser en ophobning af mastceller, der kan give ny produktion af hyaluronsyre.

Burkl & Sonnenschein 1952 er nogle af de få forff., som har undersøgt for metakromasi i den inflammatoriske synovialmembran. *Burkl & Sonnenschein* fandt, at der i inflammatoriske ledkapsler var kraftigere metakromasi og ophobning af mastceller end normalt. *Burkl & Sonnenschein* benyttede farvning med toluidinblåt efter forudgående fiksering af vævet i 4 % basisk blyacetat.

Metakromasi i synovialvæv har i eget arbejde ikke været noget fremtrædende træk. Ved positivt resultat ses en diffus, skyet, nærmest cyclamenfarvet udbredning i det subsynoviale væv. Svarende til synoviocytlaget findes derimod ikke positivitet.

Sikker metakromasi (tabel 77) fandtes hos 4 af 58 (7 %) med RA, hos 0 af 11 med OA og hos 4 af 21 (19 %) med TA og A.

Diskussion

Større arbejder, der beskæftiger sig med metakromasi i synovialvævet med RA, er sjældne. Foruden *Burkl & Sonnenschein* har man i litteraturen kun set emnet behandlet af *Altshuler & Angevine* 1949. *Altshuler & Angevine* påviste toluidin-metakromasi i synovialmembranen fra en patient med RA. Metakromasien var diffus, men ikke særlig kraftig. Metakromasien fjernedes med hyaluronidase.

Der var i eget arbejde *ikke tegn til øget metakromasi ved de inflammatoriske artriter*. Som nedenfor omtalt virkede metakromasifænomenet udmærket, idet der var udpræget metakromatisk farvning af mastcellerne. Det kan nævnes, at man i intet tilfælde blandt de 88 biopsier farvet med toluidinblåt fandt sikker metakromasi i synoviocytlaget. Det samme resultat fandt *Davies* 1942 og *Castor* 1960 i normalt synovialvæv. Ved undersøgelse af synovialvæv fra eksperimentelt hæmarthron fandt *Ghadially & Roy* 1967 også kun ganske svag metakromasi i synovialvævet; forff. fandt ingen mastceller. Det er ikke i alle forff.'s hænder, at metakromasi i synovialvæv træder lige tydeligt frem. Inflammation synes at hæmme fænomenet i de mere akutte faser.

Mastcellerne

Asboe-Hansen 1950 b, undersøgte synovialvæv udtaget fra amputerede ekstremiteter eller post mortem. *Asboe-Hansen* fandt 5–10 gange så mange mastceller her som i corium, og cellerne var meget større. Der er, efter *Asboe-Hansen*, flest mastceller superficielt, men de dybereliggende celler er kraftigst granuleret.

Frigørelse af histamin, serotonin og heparin fra mastcellerne inducerer dilatation af kapillarerne. Der opstår øget permeabilitet med forøget passage af plasma-proteiner til eksudatet.

Riley 1959 omtaler, at mastcellen forsvinder i det akutte betændelsesstadium i bindevævet for at øges progressivt i mængde, når fibroblasterne begynder at udvikle deres fibriller. *Bensley* 1950 fremhæver, at den lokale mastcellepopulation øges, så længe den proliferative fase vedvarer. *Ehrlich* 1877 omtalte ophobning af mastceller ved kronisk inflammation og i omegnen af tumorer.

Til påvisning af mastceller er i eget arbejde benyttet farvning med toluidinblåt. Man har dog kunnet se mastcellerne med andre farvemethoder; specielt har det

været slående, at *mastceller kan optræde stærkt pyroninofile*. I den forbindelse kan man tænke på et eventuelt slægtskab mellem fibroblaster (der kan farves let pyroninofilt) og mastceller, der således begge kan farves pyroninofilt som udtryk for ophobning af ribonukleinsyre. I enkelte tilfælde er der påvist slående *alcian-positivitet for mastceller*. Da alcian-positivitet har været lokaliseret til synoviocyter og mastceller i nævnte præparater, kan det støtte antagelsen om, at der findes en opmagasinerings af nærtbeslægtede substanser i de to celletyper. Det har derimod ikke været noget slående træk med udtalt metakromasi sammen med mange mastceller. *Ved tilstedeværelse af mange mastceller i tilfælde af middelsvær inflammation, kan de enkelte celler ses velafgrænsede*, selv om de er noget degranulerede.

Degranulering af mastcellen

Degranuleringsmekanismen er ukendt. Der er observeret forskellige grader af degranulering for mastcellen. Til vurdering af dette fænomen er inddelt i grad 1, 2 og 3 som udtryk for ingen, middel og svær degranulering. Den mest udtalte degranulering må antages at svare til de småklattede, violette områder, der kan ses i det subsynoviale væv. Af de 51 RA-patienter med ≥ 1 mastcelle havde 4 grad 1, 26 grad 2 og 21 grad 3. *Ved RA har der således i reglen været middelsvær til svær degranulering af mastcellerne*. Inflammationsprocessen må anses for at beskadige granula i mastcellerne.

Hyppighed af mastceller

Blandt eget materiale (tabel 78) er fundet ≥ 7 mastceller i forstørrelse $\times 450$ hos 20 af 58 (35 %) med RA, hos 0 af 11 med OA, hos 7 af 15 (47 %) med TA og hos 1 af 6 (17 %) med A; d. v. s. at det store antal mastceller er påvist for to grupper, der i øvrigt står hinanden fjernt. Som det er indtrykket i andre forhold, virker det også her, som om OA har det mest akutte præg i synovialvævet.

Diskussion

Burkl & Sonnenschein 1952 fandt mastcellemængden forøget i synovialmembranen både ved subakut og især kroniske ledlidelser.

Stort antal mastceller er næppe udtryk for en rheumatoid inflammation. Det er i højere grad udtryk for den almindelige reaktion fra bindevævet på en »irritation«. Nedbrydning af granula i mastcellerne synes derimod i langt højere grad at fremkaldes af den rheumatoide inflammation end af den traumatiske »inflammation«. Dette passer med, at granula indeholder stoffer, der deltager i den rheumatoide

inflammation, og at en opløsning af granula derfor sker i så stort omfang, at det naturlige cellehenfald ikke slår til.

Sikker forklaring på mastcellernes funktion ved inflammation findes endnu ikke. Derimod er det oplagt, at der forekommer *forskellige morfologiske forandringer i de forskellige inflammationsfaser*. Korrelationen mellem antallet af mastceller i et væv og mængden af grundsubstans under vekslende eksperimentelle og patologiske forhold er, efter *Baker & Abrams 1955*, yderst ringe.

Der er endnu megen usikkerhed omkring mastcellernes funktionelle forhold. De morfologiske forandringer er lettere at bedømme.

Alcianfarvning (»karvægge«)

Der har i det subsynoviale bindevæv kunnet observeres farvning med alcianblåt i karvæggene og i den intercellulære grundsubstans. Man har dog ikke fundet det muligt at skelne sikkert mellem disse to lokalisationer, idet karrenes adventitia ofte har en jævn overgang til intercellularsubstansen i de foreliggende histologiske snit. Kraftigste positivitet er observeret i karvæggene og i den endelige opgørelse, har man udeladt alcianblåt i »vævet« og kun registreret alcian-positivitet i karvæggene. Af tabel KK-II fremgår det, at der er tydelig afhængighed mellem alcian-positivitet i karvæggene og i synoviocytter i RA-materialet.

Med alcianblåt ved pH = 5,0 kunne *Castor 1960* ikke påvise sikker intercellulær farvning i synovialmembranen hos normale. I øvrigt foreligger næppe litteratur om denne farvemethode hos patienter med ledlidelser.

Ved artrose forekommer arrangementet med alcian-positive tråde svarende til karrenes adventitia og ind imellem de fastere kollagene områder imellem karrene.

Alcian-positivitet fandtes (tabel 79) hos 27 af 69 (39 %) tilfælde med RA og hos 5 af 13 (39 %) tilfælde med OA. For de to andre sammenligningsgrupper hos ialt 18 af 23 (78 %).

Diskussion

Der forekommer således mindre alcian-positivitet i grupperne med inflammation end i de to øvrige sammenligningsgrupper. Ved inflammation sløres strukturen, og vanskeligheden ved at afgrænse karadventitia og intercellularsubstans forøges.

Da der ved TA kan forekomme store ekssudatmængder, og der ofte findes højt proteinindhold i ledvæsken, sådan som det ses ved inflammatorisk ledlidelse, må det anses for at være akut prægede inflammationsprocesser (jvf. tabel KK-II), der er ansvarlige for nedsat farvbarhed. *Rigelig gennemskylning af synovialmembranen med væske betyder næppe noget for den alcian-positive substans. Substansen, der farves med alcianblåt hæmmer næppe overgang af protein til ledhulen.*

Karrene i det subsynoviale væv

Efter mange forff.'s mening er forandringer i de små kar af meget stor betydning i patogenesen ved RA.

Ragan 1959 og Vaughan 1961 hævder, at den primære læsion ved RA er en vaskulit. Selv om det er en udbredt antagelse, at karforandringer er af betydning for de primære trin i den patogenetiske mekanisme ved RA, er der ikke altid samstemmende beskrivelse af de patologiske forandringer for karrene. Scott & Bywaters 1966 omtaler to hovedtyper af karforandringer; den ene type har intima-fortykkelse og er af oblitererende karakter; den anden type er en inflammatorisk arterit, der kan have vægnekrose.

I eget arbejde er opdelt efter to fænomener, *størrelse af karsengen og vægtykkelse* for arterioler i synovialmembranen.

Karsengen (mængden af karlumina)

Ved karhyperplasi (= forøgelse af karsengen) forstås øget antal kapillær-, venole- og arteriolelumina. Forøgelse af karsengen kan tænkes at betyde øget blodforsyning til synovialmembranen. Blod-synovial-barrieren må anses for at forstørres, når karsengen forstørres.

I tilfælde af kraftig forøgelse af karsengen ses ofte nogen proliferation af fibroblasterne og i reglen infiltration med betændelsesceller (fig. 26). En forøget karseng, der består af *små kar med tynde vægge, ses ofte samtidigt med vævsødem*, der kan tænkes at skyldes en udsiven af væske fra karrene.

Oplagt forøgelse af mængden af karlumina (tabel 80) ved RA skønnedes at forekomme hos 31 af 69 (45 %) tilfælde, medens tallene for OA var 7 af 13 (54 %). For de to øvrige sammenligningsgrupper havde 3 af 24 (13 %) en forøgelse af karsengen.

Inflammationen giver således anledning til forøgelse af karsengen.

Karrenes vægtykkelse

Vægtykkelsen i arterioler i synovialsnittene er bedømt. Det drejer sig om en ren morfologisk observation, og der har foruden øget vægtykkelse oftest samtidig været snævre lumina. Øget vægtykkelse kan forekomme, uden at der samtidig er perivaskulær celleophobning af betydning. Ofte er der dog samtidig infiltration med betændelsesceller i karrenes vægge ved de rheumatoide inflammationer (fig. 26).

Ved RA kan fortykkelse af arteriolevæggene være ledsaget af degenerativt

opblærede celler både i endothellaget (fig. 27) og inde i selve karvæggen. Ved TA forekommer disse degenerative tegn ikke.

Ved RA skønnedes der (tabel 81) at være oplagt vægfortykkelse hos 13 af 69 (19 %), medens tallene for OA var 2 af 13 (15 %). Ved TA fandtes særlig mange tilfælde med tykke vægge, nemlig 8 af 17 (47 %), og ved A 1 af 7 (14 %). I alle grupper kunne således forekomme karvægsfortykkelse. *TA var den gruppe, hvor fortykkelse af arteriolevæggene var mest udtalt.*

Diskussion

For RA har det været almindeligt med forøgelse af karsengen, og dette må anses for i nogen grad at være et led i granulationsvævsdannelsen. Den ret høje korrelationskoefficient mellem ledvæskemængde og forøgelse af karsengen (jvf. tabel KK–III) kan tyde på, at karsengens størrelse ved RA har betydning for ledvæskevolumen.

Fortykkelse af arteriolevægge er efter det foreliggende ikke en særlig udpræget egenskab ved inflammation. *Fortykkelse af arteriolevægge i synovialmembranen kan tænkes at stamme fra en anden påvirkning end den, der giver infiltration med betændelsesceller.* Derimod synes *de degenerative forandringer, der ses i arteriolevæggene ved RA, ikke at forekomme ved TA.* Degenerative forandringer i arteriole-erne skønnes knyttet til den rheumatoide inflammation.

De forandringer, der i eget arbejde er benyttet til at karakterisere vævsfænomenerne, har været så simple som muligt. Det er dog forfatterens opfattelse, at det kan være vanskeligt – for en ikke-patolog – at give en nøjere udspecificering for forandringer af små vævskar. Efter *Elmore & al.* 1963 er en hyalin sclerose af – især de mindre – kar i synovialvævet, et almindeligt fund under normale forhold. *Elmore & al.* fandt, at det hyaline materiale var PAS-positivt. Forandringen fandtes hos 52 af 72 patienter, som alle var uden symptomer eller anatomiske tegn til ledlidelse. Man skal således *være varsom med at opfatte en mindre karfortykkelse som udtryk for rheumatoid affektion.*

Ud fra de histo-patologiske undersøgelser af synovialvæv ved »chronic synovitis« – der omfatter væv fra kroniske inflammationer – følger *Bick* 1930 sig overbevist om, at synovialvævsforandringerne er sekundære til en systemlidelse, og at den lokale reaktion skyldes forstyrrelser i karmekanismen i det subsynoviale væv.

Selv om nekroser perifert på ekstremiteterne ikke er almindelige ved RA, har det dog været muligt at samle mindre materialer med dette symptom. *Bywaters* 1957 anfører, at forandringerne fremkommer, fordi der primært er en læsion af karvæggen. *Bywaters* mener, at den patologiske proces måske er af samme natur, som de proliferative processer, der giver »synovial membrane hyperplasia«.

Norton & Ziff 1966 påviste hypertrofi af bindevævet omkring karrene i den

rheumatoide synovialmembran. *Hirohata & Kobayashi* 1964 fandt mere udtalte karforandringer, men *Norton & Ziff* mente, at dette i nogen grad skyldtes, at prøverne blev udtaget kirurgisk, hvor der blev anvendt tourniquet.

Det er således en ret udbredt opfattelse, at forandringer af vævets mindre kar – både universelt og i synovialvævet – kan gøres ansvarlige for såvel funktionelle som morfologiske forandringer. Hvor sekundære disse forandringer så er i forhold til det udløsende agens, der starter RA, er det ikke muligt at vide noget om. Rent umiddelbart vil man vente, at karforandringerne indtager en sekundær rolle.

Ødem i det subsynoviale væv

Ødem betyder i virkeligheden svulst, men benyttes som betegnelse for øget væske i vævet. Ødem må anses for at være et fænomen ved akut inflammation. De første ændringer ved inflammationens begyndelse er øget karpermeabilitet. Forandringer i den lokale væskeudskiftning kan sættes i forbindelse med ændret karpermeabilitet. Man kan gå ud fra, at det subsynoviale bindevæv på dette punkt opfører sig som bindevæv i almindelighed. Ødem kan tænkes at inducere bindevævsceller til at producere og afgive visse substanser (*Asboe-Hansen* 1961).

Samtidig med kraftig ødemdannelse i det subsynoviale væv observeres mange betændelsesceller samt en forøgelse af karsengen. Synoviocyterne er i denne fase i reglen noget degenererede med nedsat ophobning af materiale, der farves med alcianblåt og pyroninofilt a.m. *Unna-Pappenheim*.

Voldsomt ødem blev (tabel 82) observeret hos 32 af 69 (46 %) tilfælde med RA og hos 9 af 13 (69 %) ved OA. Blandt de to andre sammenligningsgrupper var der voldsomt ødem i 4 af 24 (17 %) tilfælde.

Kraftig ødemdannelse er således almindelig ved den inflammatoriske synovitis, men ikke ved den »synovitis«, der ses ved A og TA. *Stor gennemgang af protein fra kapillærer til ledhulen synes at være uafhængig af fænomenet ødem i synovialvævet*, idet ledvæsken ved TA indeholder store mængder protein. Ved RA er der ingen afhængighed mellem ledvæskemængden og ødem i synovialvævet – tværtimod (jvf. tabel KK–III). *Ledvæsken skønnes ikke at stamme fra en simpel gennemstrømning af væske*. Dette støttes af, at der ofte er stort ledvæskevolumen ved TA, hvor synovialvævsødem er sjældent.

Ødem i vævet findes sammen med kraftig morfologisk aktivitet for synoviocyterne (jvf. tabel KK–II). Frigjort ødemvæske subsynovialt kan tænkes at stimulere synoviocyterne.

Villi synoviales

Villi synoviales giver en stor overflade og specielt særlig mange synoviocyter, som er de celler, der beklæder villi på overfladen. *Thomas & Dingle* 1958 finder, at den

højeste metaboliske aktivitet findes i »the hyperplastic villi«; rimeligvis fordi der under disse omstændigheder er mange mesenkymale celler. *Hamerman & al.* 1961 konkluderer ud fra farvning med tetrazolium, der påviser oksydative enzymer, at den høje enzymaktivitet findes i »the lining cells«. Mange villi kan derfor tænkes at give anledning til stor produktion af substanser, der især stammer fra synoviocytter. Desuden vil mange villi repræsentere mere bindevæv end en ikke-villøs overflade.

Den synoviale overflade i et humant knæled er stor, og med stor villusdannelse må denne overflade være endnu større. *Davies* 1946 har angivet overfladen for den ikke-villøse synovialmembran i humane knæled til 43 kvadrattommer.

Der kan være tale om en overordentlig voldsom villusdannelse i synovialvævet. Det histologiske billede kan næsten minde om placentavæv, når man betragter et snit i lille forstørrelse (fig. 28). Ved kraftig villusdannelse er det ikke almindeligt samtidig at se stærkere proliferation af synoviocytlaget. De enkelte synoviocytter er i reglen velstrukturerede uden degenerative tegn. Subsynovialt kan ses svær nodulusdannelse med ophobning af mononukleære betændelsesceller.

Kraftig villøs overflade (tabel 83) fandtes ved RA hos 26 af 69 (38 %), ved OA hos 4 af 13 (31 %), ved TA og A hos 5 af 24 (21 %).

Diskussion

Der er ikke nogen udtalt forskel på RA og de øvrige grupper med hensyn til villusdannelse. *Høj grad af villi synoviales synes at være knyttet til tilstedeværelse af kroniske betændelsesceller* (tabel KK-II).

Kortikosteroid-terapiens betydning for synovialvævsfænomener

Der er som anført side 31 ikke taget hensyn til peroral kortikosteroid-terapi (KS-terapi) i materialet af synovialvævsbiopsier. Det vil være betryggende at udelukke, at KS-terapien har været en hovedårsag til forandringerne af synovialvævsfænomenerne. Derfor er for 59 patienter, som havde kriterium 6 negativt (ingen noduli rheumatici) undersøgt for KS-terapiens betydning for fire af fænomenerne i synovialvævet.

Det fremgår af tabel 84, at KS-terapi ikke havde indflydelse på fænomenerne, kæmpecelledannelse, pyroninofili samt alcian-positivitet i synoviocytter og intensitet af plasmaceller.

Afhængighedsforholdet mellem fænomener i synovialvævet og ledvæsken ved RA

Det er vanskeligere, end man vistnok i almindelighed forestiller sig, *samtidigt* at udtage tilstrækkelig ledvæske og synovialvæv til at kunne vurdere afhængigheden mellem de patologiske forandringer i de to lokalisationer ved RA. De betingelser, der skal være opfyldt er 1. patienterne skal have klassisk RA, 2. der skal være affektion af knæled med eksudat, 3. ledvæsken skal kunne udtømmes gennem biopsinålen, og der skal være tilstrækkelig ledvæske til en undersøgelse af de benyttede ledvæskefænomener og 4. der skal udtages en vellykket biopsi fra synovialmembranen. Det er sandsynligvis en følge af vanskeligheden ved at få alle betingelser opfyldt, at der i litteraturen ikke forekommer større materialer til at bedømme problemet.

Forandringer i synovialvævet må anses for at stå i et vist forhold til de ændringer, der forekommer i ledvæsken. Synovialmembranen (»det rheumatoide synovialvæv«) skønnes at have en primær funktionel stilling i forhold til ledvæsken. Væsken i ledhulen kan betragtes som en »flydende biopsi«, og ledvæsken kan med mere eller mindre ret anses for at give en afspejling af forholdene i synovialvævet. De substanser og elementer, der findes i ledvæsken, kan anses for enten at stamme fra blodet eller fra en lokalproduktion i synovialvævet. Materiale fra brusken må regnes for negligeabelt.

Tabel KK–III omhandler afhængigheden mellem fænomener i ledvæske og synovialvæv *udtaget samtidig*. I denne del af materialet indgår 35 patienter med klassisk RA. Disse 35 patienter kunne på forhånd tænkes at udgøre en speciel del af ledvæskematerialet, idet der kun medtages patienter, som er i et aktivt stadium og har udtalt knæledsaffektion.

Man har undersøgt, om der gør sig særlige forhold gældende for de 35 patienter i forhold til de 87, som indeholder de 35 (jvf. tabel 85). Gennemsnitstallene for de fire anførte fænomener er, som for de øvrige fænomener, de samme for de 35 patienter som for de 87 (der har været grundlaget for tabel KK–I). Derimod ses numerisk større korrelationskoefficient (KK)–værdier blandt de 35 end blandt de 87 patienter.

Foruden de mikro-patologiske fænomener er i tabel KK–III også opført sygdomsvarighed, patientalder og et enkelt kriteriesymptom – kriterium 8, der repræsenterer sero-positivitet. Disse kliniske træk er korreleret med synovialvævsfæno-

menerne blandt de 35 patienter. Til slut i kapitlet er – for de 35 »belastede« patienter – foretaget en vurdering af afhængigheden mellem et kriteriesymptom (sero-positivitet) og to ledvæskefænomener (ledvæskevolumen og total-kvælstof), der anses for at repræsentere akut betændelsespræg.

Langt de fleste KK-værdier i tabel KK-III er ikke signifikante. Af tabellen ses f. eks., at korrelationskoefficienten (KK) = $\div 0,10$ for forholdet mellem rundceller i synovialvævet og total ikke-polymorfnukleære leukocytter (TIP) i ledvæsken. Det kan tyde på, at TIP i ledvæsken i højere grad består af celler, der stammer direkte fra blodbanen, medens de mere sessile rundceller i vævet kun i mindre grad er med til at levere celler til TIP i ledvæsken.

Som vist ved undersøgelse af variation for ledvæskefænomenerne hos samme patient, kan der, fra ét tidspunkt til et andet, ske kraftige ændringer i fænomenerne. Den manglende afhængighed kunne derfor bero på, at fænomener i ledvæske og synovialvæv er tidsmæssigt forskudt i forhold til hinanden.

Beskrivelse af afhængigheden mellem fænomener i synovialvæv og ledvæske i dette kapitel er foretaget efter en forsøgt funktionel gruppeinddeling af fænomenerne i synovialvævet. Der er lagt vægt på funktionelt slægtskab ved bedømmelsen af resultaterne. Så vidt muligt er fænomenerne i synovialvævet holdt som det primære.

Synoviocytterne

Kæmpeceller

Mange kæmpeceller synes især at optræde i tilfælde med lave værdier for total-kvælstof (T-N) i ledvæsken og i nogen grad også i tilfælde med lave værdier for ledvæskemængden. Kæmpecellerne forekommer især på et tidspunkt sent i sygdomsforløbet. *Kæmpecellerne findes på et tidspunkt, hvor der er mere fredelige forhold i den ledvæske, der samtidig står i ledhulen.*

For nøjere at belyse betydningen af $KK = \div 0,37$ mellem kæmpeceller og T-N, er foretaget en udspecificering af de pågældende fænomener, som det fremgår af tabel 86. De laveste værdier af T-N findes, når der samtidig er mange kæmpeceller at se i synovialvævet.

Af tabel KK-III ses, at både sygdomsvarighed og sero-positivitet er positivt korreleret med kæmpeceller, idet der er KK på henholdsvis 0,45 og 0,36.

Konklusion

Kæmpeceller i synovialvævet forekommer især i en fase, hvor der er mere kronisk prægede forhold for ledvæsken. I nærværende materiale med særlig stærk knæleds-

affektion er det på et tidspunkt, hvor sygdomsprocessen har stået på i lang tid, og hvor patienterne ofte er blevet sero-positive.

Funktionelle træk ved synoviocyterne

Synoviocyternes tilstand, bedømt ved proliferation, degeneration og pyroninofili, har i det store og hele lave KK over for ledvæskefænomenerne. Kraftig forøgelse af celletallet i synoviocytlaget, ligesom kraftig degeneration og stort stofskifte med ophobning af ribonukleinsyre (RNA), følges ikke af sværere patologiske forandringer i ledvæsken.

Som anført under beskrivelse af fænomenerne i kapitel 6 kan der være endog voldsomme patologiske forandringer for synoviocyterne ved RA. Når der alligevel ikke samtidigt findes de sværeste ændringer i ledvæsken, er det rimeligt at antage, at synoviocyternes øjeblikkelige funktionelle status ikke er af dominerende betydning for ledvæskens patologiske sammensætning.

Enkelte KK-værdier ligger omkring 0,20 og skal kort kommenteres. Ved kraftig pyroninofili er der for ledvæske tendens til stort volumen samt høj værdi for alkaliske fosfataser og total-hexosamin (T-H). Derimod er der *ikke* høj værdi for T-N i ledvæsken.

Diskussion

Sandsynligvis er det kvantitativt set højest små mængder af proteinet i ledvæsken, der produceres af synoviocyterne. Pyroninofili betyder ophobning af RNA, og dette betyder igen dannelse af proteinstoffer respektive proliferation af cellerne. Man må regne med, at *den kraftige pyroninofili i synoviocyterne ved RA i nogen grad er udtryk for et kraftigt beredskab til at proliferere*. Pyroninofilien i synoviocyterne kan som nævnt tidligere også tænkes at være udtryk for disse cellers funktioner inden for det retikulo-endoteliale system (RES) og inden for metabolisk virksomhed. Den proteinfraktion, der kan tænkes at dannes i synovialvævet, er γ -globulinet, hvis produktion kan anses for især at ske i plasmacellerne. Efter de opnåede resultater i tabel KK-III er det mere sandsynligt, at reumafaktor dannes i plasmaceller end i synoviocytter (KK = 0,20 mod KK = $\div$ 0,24).

Konklusion

Synoviocyternes øjeblikkelige funktionelle status er ikke af dominerende betydning for de patologiske ændringer i ledvæsken.

Fibroblasterne

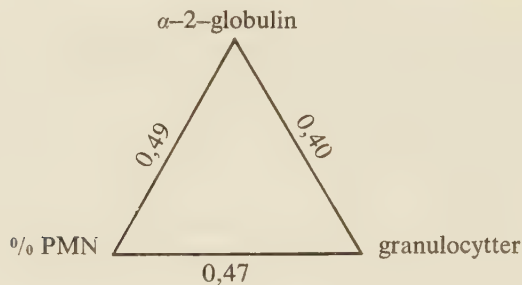
Fibroblasterne synes især at være prolifererede, når der er ledvæskeforandringer svarende til aktivt præg. Der er signifikant positiv korrelation mellem fibroblaster i synovialvævet og % polymorfnukleære leukocyter (PMN) i ledvæsken. Fibroblastproliferationen fremkommer især efter nogen sygdomsvarighed.

Der findes en ret høj – omend ikke signifikant -- $KK = 0,28$ mellem alkaliske fosfater og fibroblaster. I tabel KK-I findes KK mellem alkaliske fosfater og % PMN til 0,41. Tabel 87 viser, at patienterne med lavt indhold af PMN i ledvæsken og ringe mængde fibroblaster har særligt lave værdier for alkaliske fosfater i ledvæsken. Med samme % PMN sker der en stigning i værdien for alkaliske fosfater i ledvæske, når mængden af fibroblaster i vævet øges. Både PMN i ledvæske og fibroblaster i synovialvævet synes at spille en rolle for produktion af alkaliske fosfater til ledvæsken.

Betændelsescellerne

Granulocytter i synovialvævet

For granulocytterne i synovialvævet er påvist en kraftig afhængighed af α -2-globulin og % PMN i ledvæsken som vist i nedenstående figur, hvor tallene på trekantens sider angiver KK -værdier, blandt de 35 patienter. Alle tre fænomener kan anses for at repræsentere akut prægede inflammationstegn.



Nøjere redegørelse med udspecificering af fænomenerne findes i tabel 88. Den højeste værdi for α -2-globulin forekommer, når der både er mange granulocytter i synovialvævet og mange PMN i ledvæsken.

Diskussion

Som det er nævnt i kapitel 9, er der tendens til faldende viskositet med stigende værdi af α -2-globulin. Resultatet genfindes i materialet, hvor ledvæske har

været undersøgt samtidigt med synovialvæv (tabel 89). α -2-globulin kan anses for at repræsentere en fase med stærkt akut præget inflammation, der også giver en viskositetsnedsættelse. En sådan fase vil også være præget af granulocytter i vævet, og bl. a. enzymer fra disse celler kan tænkes at være medvirkende ved mucinnedbrydning i vævet.

Norton & Ziff 1966 mener, at der er stor forskel i de absolutte værdier for polymorfnukleære celler på de to sider af synovialmembranen. Når man påtænker, at der ved egen teknik er talt polymorfnukleære celler i langt mindre volumen i væv end i væske, skønnes der dog ikke at være færre celler i vævet end i væsken.

Konklusion

Med mange granulocytter i vævet er der næsten altid mange PMN i ledvæsken. Når der kun ses ≤ 2 granulocytter pr. synsfelt i væv, er der oftest få PMN i ledvæsken. *Granulocytterne i vævet kan antages at trænge ud i ledhulen og dér repræsentere ledvæskens PMN.*

De polymorfnukleære betændelsesceller i synovialvæv og ledvæske og højt α -2-globulin er fænomener, der repræsenterer en fase, hvor viskositeten er lav. Forandringerne må anses for at repræsentere akut prægede inflammationstegn.

Rundceller i vævet

Ved at betragte KK-værdierne for rundceller i synovialvævet ser man (tabel KK-III), at rundceller især optræder efter længere varighed. KK-værdierne er lave over for alle ledvæskefænomener, og for de mere akut prægede ledvæskefænomener er der tendens til negative værdier.

Konklusion

Kraftig infiltration med rundceller i synovialvævet synes at være forbundet med kronisk præget tilstand i ledvæsken. Også på dette grundlag må *rundcelleinfiltration i synovialvævet kunne betragtes som tegn på en kronisk proces*, der kræver nogen tids sygdom.

Noduli synoviales og diffus fordeling af betændelsescellerne

Heller ikke her findes signifikante KK-værdier mellem fænomenerne i synovialvæv og ledvæske. Det mest slående, i tabel KK-III, er nok, at sero-positivitet

er lettere positivt korreleret med diffus fordeling og svagt negativt korreleret med noduli synoviales. Dette fremhæver den tidligere omtalte formodning om, at nodulær celleophobning ikke synes at være særlig specifik for RA. Noduli synoviales bør som anført næppe være medbestemmende ved optælling af fænomener i synovialvævet, når det skal afgøres, om kriterium 10 er positivt eller ej.

Den del af rundcellerne, der omfatter plasmacellerne, behandles nedenfor.

Fibrin i synovialvævet

Der er tendens til negativ afhængighed ($KK = \div 0,28$) mellem fibrin i væv og total ikke-polymorfnukleære leukocytter (TIP) i ledvæske. For % PMN og fibrin er der – omend ikke signifikant – ret høj positiv KK (0,23). I tabel 90 har man efterprøvet disse resultater gennem en uddifferentieret gruppering af fænomenerne over for hinanden. Det viser sig, at der er overvægt af patienter med fibrin i vævet, når der er få TIP i ledvæsken.

Fibrin i vævet har tendens til at forekomme samtidigt med høje værdier for % PMN og lave værdier for TIP i ledvæsken.

Proteiner og plasmaceller

Den meget kraftige pyroninofili, der findes for de ofte store mængder plasmaceller i synovialmembranen, leder tanken hen på *lokalproduktion af proteinstoffer* i vævet. I det følgende vil man forsøge at vurdere egne resultater blandt de 35 patienter i nærværende kapitel for at få indtryk af eventuel lokalproduktion af proteinstoffer under inflammationen ved RA.

Plasmacellers betydning for α -2- og γ -globulin

α -2-globulin og γ -globulin i ledvæske har stor forskel i KK -værdi over for plasmacellerne i vævet, henholdsvis minus 0,25 og plus 0,28.

I tabel 91 er udført en vurdering af den kontrast, der findes mellem plasmacellernes afhængighed af henholdsvis α -2-globulin og γ -globulin i ledvæske. Med stigende antal plasmaceller er der tendens til mindre hyppighed af høj koncentration af α -2-globulin og større hyppighed af høj koncentration af γ -globulin. Denne tendens kommer tydeligst frem gennem modsætningen mellem grupperne højt α -2-globulin/lavt γ -globulin og lavt α -2-globulin/højt γ -globulin.

Diskussion

Wilkinson & Jones har i 1964 påvist tendens til positiv korrelation mellem plasmacelleintensiteten i synovialvæv og koncentrationen af γ -globulin i ledvæske.

Wilkinson & Jones antager, at der foregår lokal produktion af γ -globulin i synovialvævet. Egne resultater støtter denne antagelse, også fordi den relative værdi for γ -globulin i ledvæske ikke så sjældent overstiger værdierne, der findes ved samtidig undersøgelse af blodet (se side 138).

Karrene

Karsengens størrelse (mængden af kar)

Karrenes tilstand anses i almindelighed for at være af betydning i den patogene mekanisme ved RA.

For afhængigheden mellem ledvæskevolumen og karhyperplasi findes en $KK = 0,32$, hvilket er signifikant. Ved uddifferentieringen af de to fænomener findes (tabel 92) stadig øget volumen, når der foreligger karhyperplasi. Alt andet lige er det rimeligt at antage, at *jo større karseng jo større mulighed er der for gennemgang af væske fra blodbanen til ledhulen.*

Derimod er der ingen korrelation til total-kvælstof (T-N) ($KK = 0,04$). Indholdet af T-N i ledvæsken synes at være uafhængigt af karsengens størrelse. Der er tendens til, at stor karseng findes, når der er mange polymorfnukleære og få mononukleære celler i ledvæsken.

Karvægstykkelse

Der er ingen signifikante KK -værdier mellem karvægstykkelse og de undersøgte fænomener i ledvæske. Tykke karvægge synes dog at forekomme samtidigt med svage inflammationstegn i ledvæsken. Man kan i den forbindelse erindre sig, at der ved traumatisk artrit (TA) både findes svag inflammation og tendens til tykke karvægge.

Ødem i synovialvævet og villi synoviales

Ødem

Der er tendens til negativ korrelation mellem vævsødem og ledvæskevolumen. Man må ud fra dette regne med, at et stort ledvæskevolumen ikke alene skyldes en gennemsivning af ødemvæske fra vævet. Man må i højere grad regne med, at væske, der strømmer ud af en stor karseng, løber videre ind i ledhulen gennem intercellulære kanaler i de mest overfladiske cellelag – herunder siver ind imellem synoviocyterne.

Villi synoviales

Fænomenet villi synoviales er signifikant varighedsafhængigt, men i øvrigt uden stærkere korrelationer til fænomener i ledvæsken.

Inddeling efter et kriteriesymptom (sero-positivitet) blandt 35 patienter

I indledningen til dette kapitel (jvf. tabel 85) omtales, at KK-værdierne mellem sero-positivitet og henholdsvis T-N og ledvæskemængde er numerisk større blandt de 35 patienter, som danner grundlag for tabel KK-III end blandt de 87 patienter, som danner grundlag for tabel KK-I. I kapitlerne 9 og 10 omhandles afhængigheden mellem kriteriesymptomerne og henholdsvis fænomener i ledvæske og synovialvæv. Ud fra patientmaterialet, der omfatter de 35 »belastede« patienter, skal til slut i dette kapitel undersøges for enkelte klinisk-patogenetiske forandringer, der synes at træde stærkere frem blandt de 35 end blandt de 87 patienter.

Ledvæskevolumen

Med levealderen synes der at være tendens til en aftagen af den ledvæskemængde, der følger inflammationsprocessen (tabel 93). Niveauet for ledvæskevolumen er højest for de sero-negative. Der fandtes ≥ 20 ml ledvæske hos 60 % sero-negative og hos 40 % sero-positive patienter. Der er tendens til størst ansamling hos de yngste patienter, som er sero-negative.

Total-kvælstof (T-N)

Af tabel 94 ser man tendens til, at de største værdier for T-N findes blandt de yngste patienter. For patienter < 50 år havde 50 % T-N ≥ 700 mg%. For patienter ≥ 50 år havde 18 % T-N ≥ 700 mg%. De høje værdier for T-N findes hyppigst blandt de sero-negative patienter. Der er tendens til, at de højeste værdier af T-N i ledvæske findes blandt de yngste, sero-negative patienter.

Konklusion

Sero-negative patienter har således tendens til størst ledvæskevolumen foruden størst indhold af T-N. *Sero-negative patienter kan på denne baggrund anses for at danne en gruppe med særlig aktivt præg.*

Beskrivelse af egne resultater for de behandlede serologiske undersøgelser

Tre serologiske undersøgelser er behandlet nøjere. Det drejer sig om undersøgelser, der har en væsentlig tilknytning til bindevævslidelser.

AGKT (antihuman-globulin-konsumptions-test til påvisning af antinukleære substanser) og *RAT* (rheumatoid artrit test til påvisning af rheumatoid faktor) benyttes begge i den kliniske vurdering både i RA-materialet og i sammenligningsgruppen LED. *LE-celle-testen* har ikke været benyttet til korrelation med kliniske data i RA-materialet, hvor kun et par patienter har haft positivt resultat af denne test. LE-celle-testen har en betydelig interesse for sammenligningsgruppen lupus erythematosus disseminatus (LED) – og herunder for forholdet til AGKT og RAT i LED-materialet; LE-celle-testen har derfor også fået en nøjere behandling i nærværende afsnit.

RAT

Det gælder for de benyttede undersøgelser (RAT, R-W og SAT) til påvisning af rheumafaktor, at der altid er benyttet den maksimale værdi blandt de fundne resultater. RAT-max. refererer til den maksimale RAT-værdi.

Middelværdien for RAT-resultaterne ($\overline{RAT}$) er beregnet for den gruppe RA-patienter (129 patienter), hvor der er foretaget AGKT-undersøgelser.

AGKT

Den maksimalt målte værdi for AGKT (AGKT-max.) er blandt de 129 RA-patienter benyttet til at repræsentere den *diffuse påvirkning med kærnededbrydning og produktion af antinukleært materiale*.

Også middelværdien af AGKT-resultaterne ($\overline{AGKT}$) er beregnet.

LE-celle-testen

Tilstedeværelse af blot *én typisk LE-celle* har været anset for tilstrækkelig til positivt resultat for undersøgelsen. I de tilfælde, hvor der har været LE-celler i et præparat, har der dog altid været flere oplagt typiske LE-celler. Som oftest kan

et udstrykningspræparat, der indeholder LE-celler, efter kort tids mikroskopering vække mistanke om positivitet, idet der er tendens til sammenklumpning af leukocyterne med mere eller mindre »rosette«-dannelse, især i præparatets rand.

Sammenligning mellem de maksimale værdier og gennemsnitsværdierne for AGKT og RAT

Man kan undre sig over, at forff. til medicinsk litteratur af og til nøjes med at opgive én eneste værdi pr. patient for en bestemt laboratorieundersøgelse. I et klinisk materiale vil der som oftest foreligge flere resultater, og det kan være af værdi at få oplyst, om den benyttede værdi er den maksimale, den minimale eller eventuelt gennemsnitsværdien. I de nedenfor citerede arbejder er disse forhold i reglen ikke oplyst.

Denne problemstilling har gjort sig gældende i forbindelse med AGKT og RAT. De fænomener af såvel klinisk som laboratiemæssig karakter, som AGKT og RAT er korreleret med, er i reglen udvalgt som de mest afvigende under sygdomsforløbet. Forfatteren har skønnet det mest hensigtsmæssigt at benytte de maksimale værdier for de to seroreaktioner, AGKT og RAT, ved sammenligninger inden for LED-materialet. På den måde må man regne med at få udtryk for, hvor stærkt patologisk påvirkede de processer, der repræsenteres af AGKT og RAT, kan være.

En vanskelighed ved at benytte de maksimale værdier er, at resultatet bliver afhængigt af antal undersøgelser pr. patient. Derfor er specielt i RA-materialet i flere tilfælde benyttet såvel de maksimale som de gennemsnitlige værdier for AGKT og RAT til korrelationer over for andre fænomener. I det store og hele er opnået samme resultat for maksimalværdier og gennemsnitsværdier.

RAT og »samlet sero-positivitet«

Begrebet »samlet sero-positivitet« er indført for at få et udtryk for den sero-positivitet, der kan påvises med alle de tre benyttede »rheumaprøver« (SAT, Rose-Waaler og RAT). Det er fremhævet af *Wager & al.* 1961, at et enkelt positivt resultat af en serologisk test giver mindre sikkert grundlag ved RA end overensstemmende positive resultater af flere forskellige tests. For at »samlet sero-positivitet« kan erklæres for positivt er som anført side 39 krævet mindst to sikkert positive »rheumaprøver«, enten inden for samme test eller fra to forskellige tests.

I tabellerne 95 og 96 er redegjort for de opnåede resultater henholdsvis for RAT og samlet positivitet. Med en modificeret metode efter *Carlson* (1959) fandt

Winblad 1960 en positivitet på 69,5 % i et RA-materiale, hvor der blev undersøgt 128 sera. I et donormateriale havde 2 af 37 positiv reaktion. *Carlson's* metode har dannet grundlaget for udarbejdelse af RAT i eget arbejde. De nævnte værdier for positivitet passer med egne resultater for RAT.

AGKT

Som det fremgår af tabel 97 er denne metodik benyttet af *Burkard* 1959 og *Gsell & Miescher* 1958 til påvisning af antinukleære antistoffer (ANF) blandt patienter med RA og LED. I begge arbejder fandtes høj positivitet blandt patienter med LED. *Gsell & Miescher*, som undersøgte RA-patienter, fandt i RA-materialet en positivitet på kun 14 %. AGKT gav kraftig positivitet i sammenligningsgruppen LED og god afstand til RA.

Som omtalt nedenfor kan ANF påvises med andre metoder end AGKT. Det skønnes vanskeligt at vurdere, hvor godt sammenlignelige de forskellige metoder er. Gennem grundig indarbejdning af en bestemt metode er man i stand til at drage sammenligninger mellem forskellige kliniske og laboratoriemæssige afvigelser. En nøjere redegørelse for hvilken substans, der påvises, kan derimod anses for mere usikker.

Antinukleært antistof ved »bindevævslidelserne«

Ved de systematiserede bindevævssygdomme kan der forekomme dybtgående forandringer i bindevævet. To af hovedelementerne i bindevævet kan være angrebepunkter – det gælder grundsubstansen og cellerne.

En af de mest udtalte forandringer ved visse bindevævssygdomme, er tilstedeværelsen af *store mængder metakromatisk farvbar, amorf grundsubstans*, som det er omtalt af *Boas & Soffer* 1951. *Soffer & al.* 1950 hælder til den anskuelse, at serum-hexosamin stammer fra mukopolysakkarider i bindevævs grundsubstans. *Soffer & al.* fandt, at serum-hexosamin ved akut LED varierede mellem 180 og 220 mg⁰/₀ mod normale serumværdier på 100–120 mg⁰/₀. Forff. fandt i det store og hele afhængighed mellem sygdomsaktivitet og niveauet for serum-hexosamin. Ved forværrelse fandtes øget værdi for serum-hexosamin.

Som en anden forandring i den gennemgribende påvirkning af bindevævet, sker der en *cellekærnedbrydning med efterfølgende dannelse af antinukleære antistoffer* (ANF). *Duthie & al.* 1959 antager, »that, in general, ANF is related to the systemic manifestations of diseases of connective tissue«, og *Alexander & al.* 1960, som finder stor hyppighed af ANF ved klassiske »collagen diseases«, antager, at tilstedeværelse af ANF er nært forbundet med sygdomme, der har diffuse inflammatoriske forandringer i bindevævet. Flere forskellige morfologiske enheder

i cellen kan virke som antigen og give anledning til dannelse af antistoffer. *Beck & al.* 1962 har påvist antistof mod nukleolus hos patienter med bindevævssygdomme ved hjælp af fluorescerende antistofteknik. Med komplement-fiksationsreaktion har *Deicher & al.* 1960, både i sera fra patienter med LED, primær biliær cirrose og Sjögren's syndrom, påvist antistoffer mod bestanddele i cytoplasma (som mitokondrier og mikrosomer).

Man har ment med den benyttede AGKT at få påvist så mange antinukleære faktorer som muligt. Det må i højere grad være et ønske om at få et kvantitativt mål for kærnedbrydning end et mål for, hvordan de forskellige kærnefraktioner stimulerer immunapparatet hos den pågældende patient, når man ønsker at kende udbredelsen af *bindevævspåvirkningen* ved en sygdom.

Forskellige forff.'s resultater for ANF ved RA og LED

I tabel 97 er samlet forskellige forff.'s resultater for påvisning af ANF. De forskellige former for teknik er anført. Et par hovedprincipper er fluorescerende antistofteknik (FIAT) og AGKT. Disse to former for teknik er til eksempel benyttet af *Baugh & al.* 1960 og *Wierchowicki & Zeromski* 1965.

Ved metoden FIAT er princippet en reaktion mellem cellekærne og ANF og derefter en reaktion mellem det til cellekærnen bundne antistof og fluorescerende anti-human-globulin. Dette sidstnævnte stof kan påvises ved fluorescensmikroskopi. *Baugh & al.*, som benyttede FIAT, undersøgte 39 patienter, som på et eller andet tidspunkt havde haft positiv LE-celle-test. De 20 havde positiv LE-celle-test, da undersøgelsen blev udført, og 35 havde signifikante titre for antinukleært antistof. Der var lave titerværdier hos 2 patienter med aktiv sygdom.

Wierchowicki & Zeromski undersøgte tilstedeværelsen af antinukleære faktorer i serum hos 12 patienter med LED. Med samme teknik for AGKT, der benyttes i eget materiale, fandtes positiv reaktion i alle tilfælde og med immunfluorescens teknik i 11 af de 12 tilfælde.

Kommentarer til ANF

Systemsygdommene af rheumatoid karakter kan i vid udstrækning betragtes som *autoimmun-sygdomme*. Autoantistoffer kan opfattes som antistoffer, der reagerer specifikt med en normal legemsbestanddel. Man kan dog ikke udelukke, at en eksogen faktor in vivo har forårsaget dannelse af en abnorm substans, der herefter virker som antigen. Endelig erindrer man sig den af *Sir Frank MacFarlane Burnet* 1959 fremsatte »Forbidden clone Hypothesis«, hvorefter en vis nedbrydning af den homostatisk mekanisme ved en mutation frembringer cellekloner, der immunologisk er rettet mod legemets egne komponenter. Også *antinukleære*

antistoffer kan betragtes som autoantistoffer, der reagerer med væv fra individet selv som omtalt af *Holman & al.* 1959. Antistoffer mod isolerede cellekærner og forskellige kernebestanddele som nukleoprotein, deoksyribonukleinsyre (DNA), histon og fosfatbufferekstraherede proteiner er påvist i sera fra patienter med LED og andre bindevævssygdomme ved konventionel immunologisk teknik, men især har disse faktorer kunnet påvises ved LED (se tabel 97). *Weir & Holborow* 1962 mener, at både DNA og histon er nødvendige for reaktionen mellem ANF og kerne, idet moden sperma, hvor protamin erstatter histon i nukleoprotein, ikke kan binde ANF. Der findes flere oversigtsarbejder om metoder og antigener, der benyttes i reaktionerne; således kan nævnes *Fraga & Seabra* 1961, *Rothfield & al.* 1961 og *Kunkel & al.* 1960. Om metoderne til påvisning af ANF kan som omtalt af *Hall & al.* 1960 i almindelighed siges, at jo mere sensitive jo mindre specifikke. I AGKT indgår helkærne og i en seroreaktion, hvor helkærne indgår som antigen til at binde antistoffer rettet mod kærnesubstans, må man regne med at få påvist flere forskellige »faktorer«.

Under fremstillingen af de »antigener«, som man ønsker at benytte i seroreaktionerne, kan man – trods skånsom procedure – ikke undgå, at der sker ændringer. Man kan således rejse kritik mod betegnelsen autoantistoffer for de antistoffer, man påviser in vivo, af to grunde. *Dels* fordi det allerede in vivo kan knibe med betegnelsens ægthed, idet det antistoffremkaldende antigen kan tænkes at være en smule afvigende fra den normale legemsbestanddel, måske p. g. a. en eksogen påvirkning. *Dels* fordi det antigen, man benytter i sero-reaktionen for at påvise autoantistoffet, ikke kan undgå at være en smule forandret under fremstillingen.

Selv om vekslende sygdomsaktivitet kan forekomme under forløbet af LED, finder de fleste forff. antistoffer rettet mod én eller flere kernebestanddele hos størstedelen af patienterne med denne sygdom. Når man kommer hen i en anden del af bindevævsspektret – nemlig til *rheumatoid artrit* – er der derimod *forskellige angivelser for tilstedeværelsen af ANF* (se tabel 97).

I et oversigtsarbejde fra 1965 omtaler *Miescher & al.*, at AGKT med anvendelse af isolerede cellekærner har vist sig som en sikker metodik til påvisning af antinukleære reaktioner. *Miescher & al.* anfører, at proceduren ved testen er ret vanskelig. Udført med omhu har testen dog stor følsomhed ved afsløring af antinukleære antistoffer.

En understregning af de antinukleære faktorerers betydning for den patogenetiske forståelse ved LED fremhæves af *MacKay & Burnet* 1963, som mener, at LED snarere burde betegnes som en »antinuclear disease« end en »collagen disease«. *MacKay & Burnet* henfører til den immunologiske karakter af LE-celle-fænomenet og den lange række af antinukleære antistoffer, der kan påvises ved LED.

Seligmann 1958 udtaler sig også til gunst for patogenetisk betydning af antinukleære faktorer ved LED. *Seligmann* mener, at de antinukleære antistoffer må-

ske er ansvarlige for den diffuse kærnelæsion, og at dette kan være den basale anatomiske forandring ved LED.

Der er dog ikke almindelig enighed om afhængighed mellem aktiviteten ved LED og de kvantitative resultater for seroreaktioner til påvisning af ANF. Nogle antinukleære faktorer kan forekomme, når LED er inaktiv bedømt ved sædvanlige kliniske og laboratoriemæssige kriterier. På den anden side kan sygdommen forekomme, uden at antinukleære faktorer kan demonstreres (*Holman & Robins* 1959).

Kortikosteroidterapiens betydning for AGKT (LE-celle-testen og RAT) ved LED samt

Korrelation af de enkelte seroreaktioner over for hinanden

I LED-materialet har der i stor udstrækning været benyttet kortikosteroidterapi (KS-terapi), når der er udtaget blod til bestemmelse af AGKT. Der er derfor mulighed for at undersøge virkningen af KS-terapi på AGKT (samt LE-celle-testen og RAT) i patientmaterialet med LED. En lignende undersøgelse for RA er kort omtalt til slut i kapitlet.

Mekanismen for KS-terapiens virkning kan tænkes at være hæmning af celledbrydning og/eller hæmning af immunapparatet.

KS-terapi er givet peroralt »efter behov«, og bedømmelse af virkningen af bestemt dosis og præparat er forbundet med megen vanskelighed p. g. a. hyppig ændring af kortikosteroiddosis, forskellige kortikosteroidpræparater, manglende hensyntagen til patientvægt og ikke mindst spontane ændringer i sygdommens aktivitet. The Collagen Diseases Panel, 1961, med professor *Sir George Pickering* som chairman, anfører i denne forbindelse: »In a lethal disease that is subject to spontaneous remissions of varying frequency, length and degree over a period of many years the value of any therapeutic agent is difficult to assess«.

Man har søgt at tage hensyn til en vis latenstid efter igangsætningen af KS-terapien, idet man må regne med, at der går nogen tid, førend virkningen sætter fuldt ind over for de substanser, som man ønsker at undersøge. Ved afslutning af KS-terapi må man regne med en vis eftervirkning. Der er derfor benyttet en afgrænsning i tre perioder:

1. Kortikosteroidterapi betyder KS-behandling i mere end 3 uger (P +)
2. Minus kortikosteroidterapi betyder, at KS-behandling ikke er givet eller har været seponeret i mere end 2 uger (P ÷)
3. Perioden mellem P + og P ÷ (P u).

Variation i AGKT hos den enkelte patient

Man har forsøgt at få et indtryk af den variation, der forekommer under sygdomsforløbet hos den enkelte patient, før KS-terapiens indflydelse vurderes.

Der kan forekomme stor variation i resultaterne hos den enkelte patient. For at få et indblik i dette forhold, har man *sammenlignet den maksimale AGKT med middelværdien*, der fremkommer som middeltallet af samtlige undersøgelsesresultater. Hvis der kun er udført én AGKT, er middelværdien = maksimalværdien (dette har været tilfældet hos 8 LED-patienter). Hos 28 patienter fandtes ingen forskel, medens forskellen hos 26 var ét trin, hos 6 to trin og hos 1 tre trin.

For hver enkelt patient er der beregnet en spredningsværdi svarende til variationen i AGKT-værdi fra den ene prøve til den anden. I gennemsnit finder man et spredningskvadrat $s^2 = 1,08$, hvilket giver en spredning på $s = 1,04$. Spredningen svarende til variationen imellem gentagne bestemmelser af samme prøve var 0,47 (se side 123). Det er således klart, at AGKT-værdierne ikke kan betragtes som konstante – d. v. s. ens på nær bestemmelsesfejl – hele sygdomsperioden. Det er ikke muligt at påvise signifikante forskelle mellem spredningsværdierne for de enkelte patienter. Dette betyder ikke nødvendigvis, at variabiliteten er den samme hos alle patienter; de fleste spredninger er kun bestemt med nogle få frihedsgrader og derfor meget usikre. Det bemærkes, at spredningen ikke er afhængig af antallet af undersøgelser. De maksimale AGKT-værdier vil i nogen udstrækning afhænge af antallet af undersøgelser, da variationen hos den enkelte patient har et tilfældigt præg. Der ses ingen systematiske stigninger eller fald. Som det senere skal vises, er der en vis tendens til lavere AGKT-værdier i perioder under KS-terapi; forskellene er dog små i forhold til variationen i de enkelte værdier.

Undersøgelserne hos de enkelte patienter er foretaget med mellemrum varierende fra 1 uge op til 6 måneder. For at se, om AGKT-værdierne for to på hinanden følgende undersøgelser er korrelerede, er der beregnet et spredningsskøn baseret på kvadratsummen af forskelle mellem succesivt bestemte AGKT-titre. Ved denne metode findes et spredningsskøn på 0,97, der kun er ubetydeligt mindre end det før nævnte, der er baseret på afvigelserne fra gennemsnit pr. patient. Det er altså heller ikke på denne måde muligt at vise nogen afvigelse fra forudsætningen om en *tilfældig variation*.

Arbejdsprogram for undersøgelsen

Sammenligning af de enkelte seroreaktioner, samt undersøgelse af KS-terapiens betydning for seroreaktionerne og deres kombinationer, kan dels ansues med *de*

enkelte undersøgelser som enhed (idet der her altid er tale om undersøgelser udført samtidigt) og dels med *de enkelte patienter som enhed*.

A. Materiale med den enkelte prøve som enhed

B. Materiale med den enkelte patient som enhed.

1. Den enkelte reaktions positivitet og terapi
 - 1a. LE-celle-testen ∞ KS-terapi
 - 1b. AGKT ∞ —
 - 1c. RAT ∞ —
2. Sammenhængen mellem reaktionernes positivitet og terapi
 - 2a. LE-celle-testen + AGKT ∞ KS-terapi
 - 2b. LE-celle-testen + RAT ∞ —
 - 2c. AGKT + RAT ∞ —
3. Alle tre seroreaktioner ∞ KS-terapi.

A. Prøven som enhed

KS-terapiens indflydelse på LE-celle-fænomenet

Til undersøgelse af KS-terapiens indflydelse på LE-celle-fænomenet har ialt kunnet medtages 162 LE-celle-resultater (tabel 98). De 110 resultater har været under KS-terapi, og af disse var 74 positive, d. v. s. 67 %. De 52 har været uden KS-terapi, og heraf var de 33 positive, d. v. s. 63 %. Der har således været så godt som samme procentvis positivitet i de to grupper, hvorfor *KS-terapi – alt andet lige – ikke har påvirket de resultater, der er opnået med LE-celle-testen i det foreliggende materiale*. Dette passer med resultatet, der blev opnået af *Soffer & al.* 1950; disse forff. fandt, at LE-celle-fænomenet ved LED var ret resistent mod sufficient KS-terapi. Blandt 14 patienter med akut sygdom, var der i det væsentlige stor bedring for de fleste symptomer, men LE-celle-fænomenet kunne, trods bedringen, stadig påvises hos 13 af de 14 patienter.

KS-terapiens indflydelse på substansen, der påvises med AGKT

I LED-materialet har kunnet samles 238 undersøgelsesresultater (tabel 99). De 154 resultater stammer fra perioder under KS-terapi, og blandt disse var de 95 positive, d. v. s. 62 %. De resterende 84 undersøgelsesresultater stammer fra perioder uden KS-terapi, og blandt disse var de 70 positive, d. v. s. 83 %, hvilket er signifikant højere end for perioder under KS-terapi ($P = 0,1$ %).

KS-terapiens indflydelse på RAT

Som det ses af tabel 100, findes der *ikke nogen sammenhæng mellem RAT og KS-terapi*. Ialt er der fundet 60 positive prøver ud af 136 undersøgelser udført på fuldserum. Det betyder en positivitet på 44 %.

Afhængighed mellem AGKT og LE-celle-testen – KS-terapiens betydning for dette

Tabel 101 viser, at der både uden og under KS-terapi er *stigende hyppighed af positiv LE-celle-test med stigende positivitet for AGKT*. Dette kan støtte antagelsen, at AGKT repræsenterer et udtryk for antistoffer rettet mod kærnesubstans.

Afhængigheden mellem LE-celle-testen og RAT – KS-terapiens betydning for dette (tabel 102)

Med negativ LE-celle-test er RAT positiv hos 11 af 42 (26 %). Med positiv LE-celle-test er RAT positiv hos 42 af 80 (53 %).

Der er fundet en sammenhæng mellem LE-celle-testen og RAT. *RAT er hyppigere positiv ($\geq ++$), når LE-celle-testen er positiv*, og dette synes at være mest udtalt for prøver uden KS-terapi. Det har dog ikke kunnet vises, at LE-celle-testen påvirkes af KS-terapi (tabel 98), eller at RAT påvirkes af KS-terapi (tabel 100).

Positiv korrelation mellem »agglutinerende faktor« (positiv RAT) og LE-celle-fænomenet ved LED kan tænkes forårsaget af, at immunapparatet svarer med begge fænomener samtidigt.

Afhængigheden mellem AGKT og RAT – KS-terapiens betydning for dette (tabel 103)

Med den enkelte *prøve som enhed* (samtidigt udførte undersøgelser) *findes ingen positiv korrelation mellem RAT og AGKT*. Dette kan betyde, at de to fænomener ikke produceres med afhængighed af hinanden. Som tidligere vist for andre forhold, ses også her, at der er tendens til størst positivitetsforskel uden terapi, medens terapi synes at udligne.

Resultatet er i nogen grad i kontrast til det, man ser med den enkelte *patient som enhed*, hvor der dog benyttes maksimal-værdier. Når man ser på, hvor udtalte fænomenerne kan være (*maksimal-værdier*), findes tydelig afhængighed mellem RAT og AGKT. Det kan betragtes som udtryk for, at de patienter, som

under sygdomsprocessen kan reagere kraftigt med det ene fænomen, også kan reagere kraftigt med det andet, selv om det ikke sker på samme tidspunkt.

Afhængigheden mellem alle tre seroreaktioner – KS-terapiens betydning for dette (tabel 104)

Det er igen klart, at der ikke er nogen positiv relation mellem AGKT og RAT. Gruppen uden terapi med negativ LE-celle-test og $RAT \geq ++$ er for lille til, at den observerede forskel $4,5 \sim 2,4$ kan være signifikant. Dermed er vi tilbage i undersøgelse 2a. Gennemsnitstallene står i ialt-kolonnen. Man ser, i overensstemmelse med tabel 101, at *terapien trykker AGKT-reaktionen – tilsyneladende mest, hvor LE-celle-testen samtidig er negativ.*

Sammendrag ved LED

Med den enkelte prøve som enhed er fundet:

1. Den »agglutinerende substans« (udtrykt ved RAT) i fuldserum fra patienter med LED påvirkes næppe af kortikosteroidterapi (KS-terapi).
LE-celle-fænomenet påvirkes næppe af KS-terapi. Der er lavere AGKT under KS-terapi.
2. For AGKT er der tendens til, at påvirkning af KS-terapi er størst, når LE-celle-testen er negativ.
3. Der er positiv korrelation mellem samtidig tilstedeværelse af RAT og LE-celle-fænomen.
4. RAT og AGKT er ikke positivt korrelerede med prøven som enhed. RAT og AGKT er derimod positivt korrelerede, når patienten er enhed, og der benyttes maksimale værdier (se kapitel 11).

B. Patienten som enhed

I denne del af undersøgelsen, hvor patienten er enhed, er resultaterne *bedømt gennem diagrammer*, hvoraf kun to (fig. 29 og fig. 30) er medtaget blandt figurerne. Princippet ved opbygningen af diagrammerne skal skitseres. Dels er benyttet sammenligning af en gruppe patienter, som ikke har været i KS-terapi i > 2 uger ved nogen prøve med en gruppe patienter, som har været i KS-terapi i > 3 uger ved alle prøver (d. v. s. sammenligning fra patient til patient, jvf. fig. 29 og fig. 30 nederst). Dels er sammenlignet undersøgelser fra patienter, hvor der både har været resultater uden KS-terapi og under KS-terapi (d. v. s. sammenligning inden for de samme patienter, jvf. fig. 29 og fig. 30 øverst).

LE-celle-fænomenets påvirkelighed af KS-terapi

For patienter, hvor alle undersøgelser ligger inden for perioder med KS-terapi eller uden for perioder med KS-terapi, kan der tænkes at foreligge de mest stabile forhold. Under disse omstændigheder synes KS-terapien ikke at have virkning på LE-celle-fænomenet. Det samme fandtes med den enkelte prøve som enhed.

Hos de patienter, som i undersøgelsestiden både har perioder med og uden KS-terapi, er der tilsyneladende tendens til virkning på LE-celle-fænomenet af KS-terapi, men materialet består kun af 11 patienter.

AGKT-resultatets påvirkelighed af KS-terapi (fig. 29)

Der er fundet en tydelig tendens til *lavere AGKT under behandlingen, både ved sammenligning gennemført for de samme patienter og fra patient til patient*. Et lignende resultat fandtes med den enkelte prøve som enhed. Dette kan tale til fordel for, at AGKT står som repræsentant for nedbrydning af kærnemateriale, der hæmmes med KS-terapi (jvf. at RAT, der også produceres af immunapparatet, ikke påvirkes af KS-terapi).

Afhængigheden mellem AGKT og LE-celle-testen

Der er påvist *højere gennemsnitsværdi for AGKT blandt patienter med positiv LE-celle-test*. Det passer med resultatet, hvor den enkelte prøve var enhed.

RAT-resultatets påvirkelighed af KS-terapi (fig. 30)

Der kan *næppe påvises afhængighed mellem RAT og terapi*, hverken inden for de enkelte patienter, eller fra patient til patient. Det passer med resultatet, hvor den enkelte prøve var enhed.

Afhængigheden mellem RAT og LE-celle-testen

Der er påvist tendens til *positiv afhængighed mellem gennemsnitsværdi for RAT og positiv LE-celle-test*.

Afhængigheden mellem LE-celle-fænomenet, AGKT-resultatet og KS-terapi

Det bekræftes stadig, at AGKT-reaktionen er mere trykket af behandlingen med kortikosteroider, når LE-celle-testen samtidig er negativ. Materialet, der giver mulighed for sammenligning inden for den samme patient (perioder med og uden KS-terapi), er spinkelt.

Afhængigheden mellem LE-celle-fænomenet, RAT-resultatet og KS-terapi

Hyppigheden af sikkert positiv RAT er for gruppen med positiv LE-celle-test fuldstændig ens henholdsvis med og uden behandling. Gruppen med negativ LE-celle-test og gruppen med sammenligning inden for den samme patient, omfatter for små materialer.

I gruppen med positiv LE-celle-test synes behandling at være ganske uden betydning for RAT-positiviteten.

Diskussion af afhængighed mellem AGKT og LE-celle-testen i LED-materialet

Der har ikke kunnet påvises en virkning af KS-terapi på den substans, der påvises med LE-celle-testen. Derimod er der tydelig påvirkning af KS-terapi på de substanser, der påvises med AGKT. Samtidig tilstedeværelse af LE-celle-faktor bevirker, at kortikosteroiderne vanskeligere påvirker positiviteten af AGKT; måske fordi LE-celle-faktorens kernebindende evne bestemmes med i reaktionen AGKT.

Som anført af *Goodman & al.* 1960, har γ -globulin-fraktioner i LED-serum to aktive komponenter med forskellig molekylvægt, en høj og en lav. Ved ultracentrifugering findes komponenter med sedimentationskonstans på henholdsvis 18-S og 7-S; begge disse har antinukleær aktivitet, men kun komponenten med 7-S kan give LE-celle-fænomenet. Som anført (side 189) er der i eget LED-materiale positiv sammenhæng mellem LE-celle-testen og AGKT. Nedenfor ses overensstemmelsen af LE-celle-testen og antinukleære antistoffer (ANF) bestemt med fluorescerende antistofteknik i et arbejde af *Thompson* 1962, hvis materiale bestod af 33 patienter med »definite or probable S.L.E.«

Antal ptt.	LE-celler + ANF +	LE-celler + ANF ÷	LE-celler ÷ ANF +	LE-celler ÷ ANF ÷
33	25 (76 %)	4 (12 %)	3 (9 %)	1 (3 %)

Efter *Goodman's* undersøgelser burde der være tendens til positiv ANF, når LE-celle-testen er positiv, medens positiv ANF ikke behøver at give positiv LE-celle-test. I *Thompson's* materiale regnes kun med én undersøgelse for hver patient, og han finder kombinationen positiv LE-celle-test og negativ undersøgelse for ANF i 12 %, men oplyser intet om kortikosteroidterapi.

I eget materiale er kombinationen positiv LE-celle-test og negativ, respektive tvivlsom positiv, AGKT ikke ualmindelig, nemlig hos 24 af 152 (16 %) samtidigt udførte prøver. Uden KS-terapi drejer det sig dog kun om 3 af 136 (2 %) udførte undersøgelser, hvorfor KS-terapien må anses for at være delvis ansvarlig for resultatet, idet ANF påvirkes af denne behandling.

Seroreaktioner (AGKT og RAT) blandt RA-materialet på 129 patienter (tabel 105 a og b)

Det ses, at den procentdel af de 129 patienter, som har positivitet for RAT, svarer til resultatet i hele RA-materialet på 203 patienter. Det er uafhængigt af, om positivitet defineres ved maksimale værdier ($\geq ++$) eller gennemsnitsværdier ($\geq 1,0$).

For AGKT er kun foretaget vurdering blandt de 129 patienter. Der findes 61 % med AGKT-max. $\geq ++$; medens der findes 36 % med $\overline{\text{AGKT}} \geq 1,0$. Det er rimeligt at antage, at $\overline{\text{AGKT}}$ (gennemsnitsværdi for AGKT) burde skilles et sted mellem 0,5 og 0,99 i stedet for ved 1,0. Værdier som 36 % og 61 % er kendte fra litteraturen (tabel 97), men som oftest angives ikke, om det er maksimale værdier eller gennemsnitsværdier, der er benyttet. *Positiv AGKT er et hyppigt fænomen ved RA i eget patientmateriale.*

AGKT's afhængighed af forskellige fænomener i det perifere blod ved RA

De fire fænomener i det perifere blod, der er valgt til korrelation med seroreaktionerne, kan anses for at *repræsentere* karakteristiske sider af den patogenetiske mekanisme for *det diffuse præg* ved bindevævslidelserne. Ved LED findes forhøjet tymol, leukopeni, forhøjet SR og anæmi.

Tymol (tabel 106)

Det resultat, der er benyttet, har været den maksimale værdi for tymol. Omend tymolreaktionen ikke giver et specifikt udtryk for leverinflammation, så kan den

dog anses for at give et fingerpeg. Leveren er et parenkymatøst organ, der er af interesse ved bedømmelse af den diffuse påvirkning ved RA.

Blandt 123 RA-patienter havde 48 en maksimal tymolværdi $\geq 0,13$, heraf 25 af de 123 (20 %) en maksimal tymolværdi $\geq 0,20$.

Der er oplagt positiv korrelation mellem såvel $\overline{AGKT}$ som AGKT-max. og den maksimale værdi af tymol.

For $\overline{RAT}$ (gennemsnitsværdi for RAT) (tabel 107) og RAT-max. findes ligeledes positiv korrelation mellem tymol og positiv RAT.

Leukocyttal i perifere blod (tabel 108)

Den værdi for det absolutte leukocyttal, der er benyttet hos den enkelte patient, har været den minimale værdi. Det er kendt, at leukocyttallet ofte er nedsat ved LED. Det er derfor nærliggende at undersøge for en eventuel afhængighed mellem leukopenitendens og AGKT i RA-materialet.

Blandt 129 RA-patienter havde 27 (21 %) et minimalt leukocyttal ≤ 3500 celler pr. cmm. Leukopeni synes efter dette ikke at være et sjældent fænomen under forløbet ved RA. Det må nævnes, at terapi med toksiske medikamenter, som Sanocrysin og fenylbutazoner, kan spille en rolle for fremkaldelse af forbigående leukopeni.

Der er oplagt negativ korrelation mellem leukocyttallet i det perifere blod og såvel $\overline{AGKT}$ som AGKT-max. Man kan tænke sig, at leukocyterne i en eller anden fase i deres udvikling medinddrages i den kærnedestruktion, der kommer til udtryk i resultatet for AGKT.

Megen diskussion er ført om, hvorvidt antistoffer mod kærnemateriale er autoantistoffer. *Bennett & Holley* 1960 viste, at intradermal injektion af normale hvide blodlegemer hos størstedelen af LED-patienter fremkaldte en kraftig hudreaktion med rødme og induration. Reaktionen kan tænkes at være svar på en ikke-specifik vævsbeskadigelse, men var sjældent positiv ved RA. »Delayed« hudhypersensitivitet efter intradermal injektion af autologe leukocyter blev af *Friedman & al.* 1960 påvist hos 16 af 20 patienter med LED og hos 2 af 7 patienter med RA. Kun 1 af 52 patienter med forskellige andre diagnoser reagerede positivt.

Der er ingen afhængighed mellem leukocyttallet i det perifere blod og hverken $\overline{RAT}$ eller RAT-max.

Sænkingsreaktion (SR) og hæmoglobinkoncentration (Hb%) korreleret med AGKT og RAT ved RA

SR og Hb% anses for at være repræsentanter for almenpåvirkningen. En forhøjet SR og nedsat Hb% er velkendte laboratorieresultater ved såvel LED som RA.

SR

Blandt 129 RA-patienter fandtes en $SR \geq 39$ mm pr. time hos 106 (82 %). Svær SR-forhøjelse er et udbredt fænomen under forløbet hos langt den største del af RA-patienterne.

Der er tendens til, at de højeste værdier af AGKT-max. findes blandt patienter, som har en $SR \geq 39$ mm/t.

Lignende tendens findes slet ikke for RAT.

Hb%

Blandt 129 RA-patienter fandtes den minimale Hb% ≤ 69 hos 51 patienter (40 %). En helt oplagt anæmi findes under forløbet hos en stor del af patienterne.

Svag tendens til, at de højeste værdier af AGKT-max. findes hos de patienter, hvor den minimale Hb% er mindst.

Lignende tendens findes slet ikke for RAT.

Konklusion (tabel 109)

RAT har en positiv korrelation til tymol. Der kan være leverpåvirkning ved RA, og seroreaktionen RAT kan tænkes at påvirkes af proteinfractioner, der ikke kan kaldes »rheumatoid faktor«. I øvrigt er der ikke korrelation mellem RAT og de tre øvrige fænomener, der har mere eller mindre korrelation til AGKT. RAT repræsenterer et islæt, der i højeste grad er forbundet med kliniske fænomener, som noduli rheumatici og affektion af små fingerled. AGKT er derimod tydeligt forbundet med laboratorieresultater, der kan anses for at repræsentere en mere universel, diffus påvirkning. Dette kan tages til indtægt for at betragte *AGKT som en seroreaktion, der giver udtryk for den diffuse påvirkning ved RA* (se i øvrigt kapitel 11).

Betydningen af kortikosteroidterapi for AGKT (og RAT) ved RA

Resultaterne i nærværende afsnit er udarbejdet gennem en række diagrammer, idet patienten har været enhed.

I RA-materialet er ikke fundet tegn til, at KS-terapien hæmmer RAT. Tværtimod ser man hos patienter, som har kunnet observeres såvel med som uden KS-terapi, en tendens til, at de højeste værdier for RAT fandtes under KS-terapi. Man kan tænke sig, at KS-terapi i nogen grad er ordineret på grundlag af resul-

tatet af RAT. Samme resultat er opnået ved at undersøge forholdet hos en række patienter, som ikke har fået KS-terapi og sammenligne med en række patienter, som var under KS-terapi i undersøgelsesperioden.

Ligesom inden for mange andre af reumatologiens områder, kan man også her se forskellige opfattelser. Svartz & Schlossmann 1957 har påvist, at KS-terapi ikke ændrer resultatet af SSCA («sensitized sheep cell agglutination»). Derimod antager Kelly & Hinton 1964, at variation i koncentrationen af RF kan ske under påvirkning af KS-terapi. Kelly & Hinton benytter to stoffer, om hvilke man ved, at de kan hæmme antistofdannelse, nemlig glukokortikosteroider og kvælstof-sennepsgas, og de konkluderer, at produktionen af RF hæmmes af terapi med disse stoffer.

Ved en lignende undersøgelse af AGKT fandtes *nedsat AGKT under KS-terapi*.

KS-terapiens påvirkning af forholdet mellem AGKT og RAT ved RA

Bortset fra den svage tendens, der viser KS-terapiens hæmning af AGKT, er der *ingen påvirkning hverken af RAT eller forholdet mellem AGKT og RAT*.

Uafhængigt af KS-terapi har der i RA-materialet ikke kunnet påvises nogen afhængighed mellem seroreaktionerne AGKT og RAT. Som anført har patienten været enhed, og det er maksimale værdier af AGKT og RAT, der benyttes.

Patogenetiske overvejelser ved RA undersøgt gennem fænomener i ledvæsken

I dette kapitel og i det tilsvarende kapitel (kapitel 10), hvor synovialvævsforandringerne indgår, behandles afhængigheden mellem de mikro-patologiske forandringer lokalt i knæledet og udvalgte kliniske symptomer. For *hvert mikro-patologisk fænomen* er først undersøgt for afhængigheden af de øvrige fænomener i henholdsvis ledvæske (tabel KK-I) og synovialvæv (tabel KK-II). Derefter er undersøgt for det omhandlede fænomens afhængighed af de udvalgte kliniske symptomer – dette er for ledvæske anskueliggjort i tabel IV og V og for synovialvæv i tabel VI.

De *udvalgte kliniske symptomer* er ARA-kriteriesymptomerne 6, 7 og 8. Tilstedeværelse af et kriteriesymptom er betegnet som *positivitet* og mangel på symptomet som *negativitet*. Der kan f. eks. for noduli rheumatici være tale om noduli-positive og noduli-negative patienter. Der er for kriteriesymptomerne både ind delt efter sygdomsvarighed og tilstedeværelse af de kliniske symptomer. *Varigheden af sygdommen* må på forhånd anses for et væsentligt patogenetisk træk ved en så udpræget kronisk progressiv lidelse som RA. For varigheden er skelnet mellem to grupper. En gruppe med varighed ≤ 10 år og en gruppe med varighed ≥ 11 år; inden for disse grupper er der ikke ved yderligere inddeling fundet nogen afhængighed af varigheden. De ledkonstellationer (PIP, MCP, håndled og forfædder), der anses for særlig karakteristiske for RA, er i meget høj grad korreleret med udvalgte kliniske kriteriesymptomer (6, 7 og 8), som det fremgår af tabel 15 og tabel 110.

Resultaterne for den serologiske test (AGKT) til bedømmelse af diffus (universel) påvirkning er korreleret med kliniske symptomer i kapitel 11.

Ledvæskefænomenerne

I tabel KK-I vil indførelse af fænomener, der kun er undersøgt i en begrænset del af ledvæskematerialet medføre, at de øvrige fænomener indgår med samme begrænsede vægt. Viskositet og glukose er derfor behandlet særskilt, da disse fænomener er undersøgt forholdsvis sjældent.

Modsat forholdet for fænomenerne i synovialvævet, er der ved ledvæsken tale om, at forskelligt antal patienter bidrager til vurderingen af de enkelte fænomeners afhængighed af klinikken. Dette er bl. a. en naturlig følge af, at det ikke i alle tilfælde har været muligt at udtømme tilstrækkelig mængde ledvæske til en undersøgelse af samtlige ledvæskefænomener.

I tabel IV er for hvert af de tre kriteriesymptomer 6, 7 og 8 opdelt i kortvarige (≤ 10 år) og langvarige (≥ 11 år) tilfælde med positivt og negativt kriteriesymptom. For de enkelte ledvæskefænomener er hyppigheden (angivet i procent) af de *mest patologiske værdier* beregnet inden for hver af disse 3 gange 4 grupper.

De værdier, der er regnet som de mest patologiske, er også anført i tabel IV.

I tabel V, der omhandler samtidige forandringer i blodet, er resultaterne opgivet på samme måde.

Vurdering af intensiteten af den patologiske proces i ledvæsken

Man har søgt at få et udtryk for, hvor massiv den rheumatoide påvirkning har været lokalt. »Antal afvigere« (AA) er en optælling af, hvor mange af de 9 undersøgte fænomener, der afviger fra det, der anses for normalt i ledvæsken. Patienten er enhed, således at der kun indgår én prøve fra hver patient i beregningerne. AA er korreleret med de enkelte ledvæskefænomener, for at få oplyst, hvilke af disse, der har ydet mest til denne samlevurdering af den patologiske tilstand. Det er den numeriske værdi, der gælder i denne forbindelse. I tabel KK-I findes signifikansgrænsen ved den numeriske værdi 0,21.

Det ses, at den højeste værdi (KK = 0,63) findes for *total-kvælstof* (T-N). Det betyder, at *koncentrationen af protein i ledvæsken er det af de undersøgte fænomener, der i kvantitativ henseende stærkest giver udtryk for afvigelsen fra det normale*. Nettelbladt & Sundblad har i et arbejde fra 1959 konkluderet, at totalprotein i ledvæsken er et godt mål for inflammation. Man erindrer sig, at der ved traumatisk artrit (TA) også findes et stort indhold af T-N i ledvæsken. Der er således ikke tale om et specifikt fænomen ved den rheumatoide inflammation.

Der findes signifikante talværdier for α -2-globulin i ledvæske og % polymorfnukleære leukocytter (PMN) i ledvæske (i begge tilfælde er KK = 0,50). Disse to fænomener skønnes lige velegnede til at bedømme inflammationens styrke. Man må regne med, at begge fænomener repræsenterer et »akut præg« og tilføres fra blodbanen. Som sammenligningsfænomen til % PMN kan benyttes totale ikke-polymorfnukleære leukocytter (TIP), og til α -2-globulin kan benyttes γ -globulin. Både for TIP og γ -globulin findes lavere KK-værdier over for AA (henholdsvis 0,19 og 0,21). Begge fænomener anses for at repræsentere et mere »kronisk præg«.

Alkaliske fosfataser i ledvæsken er kun signifikant positivt korreleret til % PMN (se senere under alkaliske fosfataser). Alkaliske fosfataser kan alligevel tages

med som et fænomen, der kan benyttes til at karakterisere inflammationen lokalt ved RA, idet der er en ret høj KK-værdi over for AA (0,49).

For tre andre fænomener er der også signifikans over for AA, omend med lavere værdier. Det drejer sig om *ledvæskemængde* (0,34), *total-hexosamin* i ledvæske (0,36) samt *albumin* i ledvæske ($\div$ 0,36).

Alder ved sygdommens begyndelse

Som det fremgår af tabel KK-I, findes der kun én svagt signifikant værdi blandt KK-værdierne mellem de forskellige ledvæskefænomener og alder ved sygdommens begyndelse. Det drejer sig om T-N i ledvæske (KK = $\div$ 0,24).

Betændelsescellerne i ledvæsken

Ved en grafisk undersøgelse fandt man, at % PMN og det totale antal celler var meget tydeligt korrelerede, medens TIP var næsten uafhængig af totaltallet af celler. Derfor har man som udtryk for betændelsescellerne i ledvæsken benyttet to fænomener, nemlig % PMN og TIP i absolut tal.

Der er påvist en slående forskel mellem % PMN og TIP over for albumin, idet man har fundet KK-værdien henholdsvis $\div$ 0,25 og 0,34. Den kraftige samhørighed mellem høje værdier for albumin – der anses for det normale – og TIP kan tydes til, at høj værdi for TIP er udtryk for en neutralisering af inflammationsprocessen.

PMN er så decideret et fænomen, der er knyttet til mere akutte aktive processer i inflammationen. Ved høje værdier for % PMN forekommer høje værdier for alkaliske fosfataser (0,41), højt T-N (0,33), lavt albuminindhold ($\div$ 0,25) og høj værdi for α -2-globulin (0,33). Men det er bemærkelsesværdigt, at der slet ikke er korrelation til γ -globulin (0,07), der således synes uafhængigt af det akutte præg i ledvæske.

Betændelsesceller og klinik

% PMN

For alle tre kriteriesymptomer – 6, 7 og 8 – er der tegn til, at positivitet i klinikken giver de højeste værdier for % PMN i ledvæske (tabel IV). Dette er bedst belyst for *kriterium 8*, hvor det ses, at der ikke er varighedsafhængighed, men at det udelukkende drejer sig om positivitet for det kliniske kriteriesymptom.

% PMN i blodet (tabel V) viser på ingen måde samme tendens. Der synes ikke at være afhængighed mellem % PMN i blod og de kliniske kriteriesymptomer.

Diskussion for % PMN over for klinik

Afhængigheden mellem høje værdier for % PMN i ledvæsken og sero-positivitet kan passe med et stærkere akut præg i den lokale inflammationsproces hos de sero-positive end hos de sero-negative. Det rheumatoide islæt følges af en aktiv proces i den lokale ledinflammation.

Der er – bedømt efter leukocytterne – væsentlig forskel mellem inflammationen ved RA og en pyogen infektion med leukocytose i det perifere blod. Ved RA er den lokale inflammation dominerende.

TIP

For TIP i ledvæske foreligger et ret ensartet billede for alle kombinationsgrupper af kriterium 6 og 7. Blandt langvarige sero-negative er der særlig høje værdier for TIP, men materialet er spinkelt.

For blodets vedkommende findes et lidt ejendommeligt forhold, der gør sig gældende for alle tre kriteriesymptomer. Jo kortere varighed og jo ringere klinisk belastning, desto flere mononukleære celler er der i det perifere blod.

Diskussion for TIP over for klinik

Patienter, som holder sig sero-negative i meget lang tid, synes at have tendens til at skille sig ud ved høje værdier for TIP i ledvæske. Bedømt efter dette fænomen, skønnes denne patientgruppe at have et fællestræk i en vedholdende kronisk præget inflammation lokalt.

Forandringer for det perifere blod har næppe nogen nærliggende forklaring. Kortvarigt syge med den mindste kliniske belastning kunne tænkes at have den største aktivitet for det lymfatiske system.

Proteinerne i ledvæsken

Total-kvælstof (T-N) er benyttet som udtryk for protein. Der er signifikant positiv korrelation mellem koncentrationen af protein i ledvæsken og relativt indhold af γ -globulin (KK = 0,28). KK-værdien over for T-N er større for γ -globulin end for α -2-globulin (KK = 0,10). Det modsatte gør sig gældende i forholdet til det akutte fænomen % PMN, hvor der er kraftigere afhængighed af α -2-globulin (KK = 0,33) end af γ -globulin (KK = 0,07). γ -globulinet må anses for at bidrage relativt mest til proteinet i ledvæske, når proteinet forekommer i høj koncentration.

Der er signifikant positiv korrelation mellem ledvæskemængde og koncentrationen af det totale protein i ledvæske. De relative mængder af de tre undersøgte

proteinfraktioner albumin, α -2- og γ -globulin er uafhængige af ledvæskevolumen. Der er tendens til positiv korrelation for albumin og til negativ korrelation for γ -globulin.

α -2-globulin er, foruden at være signifikant positivt korreleret med % PMN i ledvæske, også signifikant positivt korreleret med granulocytter i vævet. Der er svag negativ korrelationskoefficient (KK) mellem α -2-globulin og TIP. Også ud fra dette må α -2-globulin betragtes som et fænomen, der svarer til akut betændelsespræg.

Proteinforhold og klinik

Afhængigheden mellem total-protein respektive proteinfraktioner og de tre benyttede kriteriesymptomer er, som anført, anskueliggjort i tabellerne IV og V, der viser, hvor mange af patienterne, som har de mest afvigende patologiske forhold. For at kunne lade *absolutte værdier* for proteinfraktionerne indgå i overvejelserne er foretaget en beregning med den sædvanlige inddeling efter varighed og kriteriesymptom i *tabel III, der inddeler efter sero-positivitet*.

De omtalte tabeller giver ikke indtryk af nogen sikker afhængighed mellem *T-N i ledvæske* og de tre kliniske kriteriesymptomer eller sygdomsvarighed.

Total-protein i serum

For *protein i serum* er der en svag tendens til, at langvarige sygdomstilfælde har højere værdi end kortvarige, men der skønnes ikke – jvf. tabel V – at være afhængighed af kriteriesymptomerne.

Der er således hverken i det lokale inflammationsgebet eller i serum nogen oplagt afhængighed mellem proteinkoncentrationen og de kliniske kriteriesymptomer.

Ved RA er der, som tidligere omtalt, stærk forøgelse af proteinmængden i ledvæske. Man må nok anlægge det synspunkt, at kriteriesymptomerne i høj grad kommer lidt efter lidt for at blive stående eller forværres, medens den absolutte proteinmængde i ledvæsken kan svinge under forløbet. Som det ses af tabel 64, finder man, at andre ledvæskefænomener kan variere under sygdomsforløbet, når der udføres gentagne undersøgelser hos samme patient.

Positivitet af kriteriesymptomerne

Albumin

Albumin viser ringe afhængighed af kriteriesymptomerne og varighed. Da proteinmængden heller ikke viste nogen afhængighed, er der således for albumin ikke sikre

tegn på ændret passage gennem synovialmembranen hos patienter med *positivt* kriteriesymptom. For det absolutte indhold af albumin i serum findes de højeste værdier endda hos de sero-positive (jvf. tabel 111).

α -2-globulin

For *α -2-globulin* findes for absolutte værdier i ledvæske og blod (tabel 111) og for relative værdier i ledvæske, at langvarige sero-positive tilfælde har de laveste værdier.

Når de absolutte værdier benyttes (jvf. tabel 111, der kun behandler kriterium 8), synes permeabiliteten for *α -2-globulin* ikke at være afhængig af kriteriesymptomet eller varighed; der er den samme forskel på 0,50 g^o/_o i alle grupper, selv om forskellen i absolut værdi mellem serum og ledvæske for *α -2-globulin* fremkommer på et lavere niveau hos langvarige sero-positive.

γ -globulin

Efter tabel 111 er der tendens til, at de langvarige har størst indhold af *γ -globulin* i serum og størst forskel i absolut værdi mellem serum og ledvæske for *γ -globulin* (forskellen er for kortvarige ca. 0,50 g^o/_o og for langvarige ca. 0,70 g^o/_o). Stigningen for *γ -globulin* i serum følges således ikke af en tilsvarende stigning af *γ -globulin* i ledvæske.

γ -globulin i ledvæske synes uafhængig af sygdomsvarighed og kriteriesymptomer.

Mængden af plasmaceller og især rundceller i synovialvævet øges med tiltagende sygdomsvarighed, medens der ikke er nogen afhængighed mellem granulocytter og varighed (tabel KK-III). Dette må anses for en passende forudsætning for øget *lokalproduktion af γ -globulin* ved øget sygdomsvarighed.

Total-hexosamin (T-H) i ledvæskens

Efter egen uddifferentiering opfattes total-hexosamin (T-H) = mucin-hexosamin (M-H) plus glykoprotein-hexosamin (G-H) plus ikke-syrefædeligt hexosamin (i.s.f.h.). »Antal afvigere« (AA) er positivt korreleret med T-H (tabel KK-I). Ved den rheumatoide inflammation må man tænke sig, at den del af T-H, der består af M-H, aftager i mindre grad, end de to andre fraktioner stiger.

Der er signifikant positiv korrelation mellem højt *α -2-globulin* og højt T-H i ledvæske (0,24). For begge fænomener foreligger nok en øget gennemgang af substanser fra blodbanen gennem synovialvævet ind i ledhulen ved inflammationen.

T-H og klinik

Der er en tendens til, at positivitet for de tre kliniske kriteriesymptomer er positivt korreleret med høje værdier for T-H i ledvæsken. Derimod er der ingen afhængighed af varigheden. For T-H i blod er der manglende afhængighed med de tre kliniske kriteriesymptomer og med varighed.

Man kan tænke sig, at permeabiliteten for glykoprotein er størst blandt patienter med størst »rheumatoidt islæt«. Dette kunne være forklaringen på, at de største værdier for T-H findes, når der er positive kriteriesymptomer, til trods for, at positive kriteriesymptomer ikke giver forøgelse i blodet.

Diskussion

Flere forff. har omtalt, at T-H forøges i blodet ved forøgelse af inflammationens styrke, bedømt ved sænkingsreaktionen. Man har derimod ikke set omtale af kliniske symptomers afhængighed af T-H, hverken i blod eller ledvæske. I litteraturen er redegjort for, at hexosaminholdige substanser i *serum* kan tages som udtryk for inflammationens styrke ved RA.

Payne & al. 1954 fandt, at øget indhold af mukoprotein i serum ved RA er bedre korreleret til sygdomsaktiviteten end sænkingsreaktionen. *Sharp & al.* 1964 fandt, blandt 90 patienter med RA, positiv korrelation mellem serumhexosamin og henholdsvis γ -globulin og α -2-globulin i serum. Forsøg på korrelation mellem hexosaminholdige substanser i serum og andre fænomener i blodet ved RA er også foretaget af *Bunsch-Welkens & Kolodziejczyk* 1965, som undersøgte 116 tilfælde. De fandt ved sammenligning med *seromucoid* korrelationskoefficienter på $\div$ 0,44 for albumin, 0,40 for α -2-globulin, 0,45 for totaltal af leukocytter og 0,52 for de neutrofile leukocytter i blodet.

Hexosaminholdige substanser i serum kan således efter flere forff.'s mening være af betydning i patogenetiske betragtninger ved RA.

Ud fra uddifferentieringen i hexosaminholdige substanser (se side 133) har man selv fundet, at glykoproteinet i ledvæske forøges ved RA, f. eks. i forhold til artrose og sektionsmaterialet. Den forøgelse af T-H i ledvæske, der forekommer ved forøgelse af »rheumatoidt islæt«, må anses for at skyldes en forøget overgang af glykoprotein fra blod til ledvæske under disse forhold.

Alkaliske fosfataser i ledvæsken

Der er signifikant positiv afhængighed ($KK = 0,41$) mellem alkaliske fosfataser og % PMN. Begge fænomener giver gedigne tilskud til vurdering af inflammationsstyrken bedømt ved AA. Man kan tænke sig, at den mere akut prægede

proces – udtrykt gennem $\%$ PMN – betyder noget for en øget produktion i leddet respektive en øget gennemsnit gennem synovialvævet af alkaliske fosfataser. Der er ingen sammenhæng med de mononukleære celler ($KK = 0,07$), der gennem TIP i ledvæske anses for at stå som udtryk for en mere kronisk tilstand. Der foreligger en svag signifikant positiv afhængighed mellem alkaliske fosfataser og T-N i ledvæske ($KK = 0,23$), hvilket giver udtryk for de alkaliske fosfatasers afhængighed af inflammationsprocessen.

Alkaliske fosfataser og klinik

Der er næppe nogen afhængighed mellem de tre kliniske kriteriesymptomer og værdien for alkaliske fosfataser i ledvæske (tabel IV).

Værdien for alkaliske fosfataser i blodet giver heller ikke holdepunkt for nogen korrelation med de kliniske kriteriesymptomer (tabel V).

Diskussion

Man kan forestille sig, at de alkaliske fosfataser i ledvæsken foruden at stamme fra betændelsesceller i ledvæsken er delvis lokalt producerede – måske af fibroblasterne (jvf. tabel KK–III). En øget inflammation kan tænkes at stimulere denne produktion, tilsyneladende uafhængigt af, hvor udpræget patientens reumatoide sygdom er, bedømt efter de karakteristiske kliniske symptomer.

Glukose i ledvæsken

Der er (tabel KK–I) signifikant negativ afhængighed mellem glukose og $\%$ PMN i ledvæske ($KK = \div 0,30$). For alkaliske fosfataser findes en knapt signifikant $KK = \div 0,22$ over for glukose. Det passer med den positive KK -værdi, der er påvist mellem $\%$ PMN og alkaliske fosfataser. Lavt indhold af glukose forekommer ved aktiv inflammation og må anses for at skyldes et stort forbrug. Glukose må anses for at være en væsentlig energikilde for inflammationsprocessen.

Glukose og klinik

Der er tendens til afhængighed af sygdomsvarigheden, således at *de langvarige tilfælde har de mest patologiske (de laveste) værdier*.

Desuden synes positivitet for de kliniske kriteriesymptomer også at betyde noget for fremkomst af lave glukoseværdier i ledvæsken. Det tyder på, at glukose-

forbruget er størst blandt de sygdomstilfælde, der har det kraftigste »rheumatoide islæt«. Disse patienter må anses for at have den største metaboliske omsætning lokalt i det inflammerede led.

For glukose i blodet findes de kortvarige sero-negative tilfælde at have relativt høje blodsukkerværdier, men i øvrigt er der ingen afhængighed af varighed eller kriterie-positivitet.

Diskussion

Hvis man forudsætter inflammation som årsag til glukoseforandringerne, er påvirkningen i det mindste tydeligere for ledvæsken end for blodet. *Jo kraftigere det »rheumatoide islæt« er, desto større skønnes kravet til glukose i ledvæsken at være.* Glukosen kan anses for et næringsstof, der både giver energi til betændelsesprocessen og er medinddraget som byggesten i forskellige substanser, der har særlig stor omsætning ved RA.

Viskositeten i ledvæsken

Der er signifikant negativ korrelation mellem viskositet og α -2-globulin ($KK = \div 0,46$). For % PMN og T-H i ledvæsken findes KK-værdier på signifikansgrænsen (henholdsvis $\div 0,23$ og $+ 0,23$).

På et tidligt tidspunkt i sygdomsprocessen, hvor α -2-globulin er højt, skønnes viskositeten at være lav. Samtidig er der stærk aktivitet i inflammationsprocessen bedømt efter T-N (der har $KK = \div 0,31$ over for viskositet). Den ret høje KK-værdi (0,23) mellem T-H og viskositet, i modsætning til KK-værdien (0,01) mellem T-H og glukose, kan anses for at være udtryk for mucinets betydning for viskositeten.

Viskositet og klinik

I det store og hele er der ringe afhængighed mellem de kliniske kriteriesymptomer og viskositeten i ledvæsken. Der synes dog for de langvarige noduli-positive at være mere patologiske forhold (= lavere viskositet) end blandt de langvarige noduli-negative.

Diskussion

Lav viskositet og lav glukoseværdi skønnes påvirket af tilstedeværelse af noduli rheumatici. Det er tænkeligt, at patienter, som har *noduli rheumatici*, er særlig

domineret af en proces, der i inflammationsområderne nedsætter mucinkoncentrationen og forbruger glukose.

Ledvæskemængden

Koncentrationen af de forskellige fænomener er med undtagelse af T-N (KK = 0,34) uafhængige af ledvæskemængden (KK afviger ikke signifikant fra 0). Den positive korrelation med T-N betyder, at *stor ledvæskemængde og stor koncentration af protein forekommer samtidigt*.

Ledvæskemængde og klinik

Der er tendens til, at lang varighed giver mindre ledvæskevolumen. Der er også tendens til, at de patienter, som har et positivt kriteriesymptom, har de mindste volumina.

Diskussion

Ledvæskemængden ved forskellige sygdomstilstande betragtes sjældent over for kliniske og mikro-patologiske fænomener. Det er dog oplagt, at mængden af ledvæske nødvendigvis må inddrages i betragtninger over substanser, celler m. m., der findes i ledvæsken. Det er ikke ligegyldigt for totalindholdet, om der findes en given koncentration i 10 eller 50 ml ledvæske, thi til de 50 ml har synovialmembranen præsteret mest. Det har imidlertid vist sig, at koncentrationerne af de forskellige fænomener gennemgående er uafhængige af ledvæskemængden. Den absolutte mængde i ledvæsken vil for de fleste fænomener være stærkt positivt korreleret med ledvæskemængden og derfor ikke velegnet til studier af fænomenernes indbyrdes relation.

Når et symptom, der tæller med ved vurdering af det »rheumatoide islæt«, er til stede, skønnes der at være mindre ledvæskevolumen end hos de patienter, som mangler det pågældende kriteriesymptom.

Patogenetiske overvejelser ved RA undersøgt gennem fænomener i synovialvævet

På forhånd kan man tænke sig, at fænomener i synovialvævet har en nøjere afhængighed af klinikken end fænomener i ledvæsken. Det er ud fra den betragtning, at ledvæsken opbygges af elementer, der enten passerer membranen eller dannes i membranen. Derfor skønnes synovialmembranen at have en mere primær funktion end ledvæsken.

På samme måde som for ledvæskefænomenerne er der for synovialvævet dels undersøgt for de forskellige fænomeners indbyrdes afhængighed (jvf. tabel KK-II) og dels for de enkelte fænomeners forhold til klinikken (jvf. tabel VI).

Kæmpeceller

Kæmpeceller intrasynovialt

Ud fra de værdier for korrelationskoefficienter (KK), der er anført i tabel KK-II, er foretaget overvejelser over kæmpecellernes stilling i synovialmembranen.

Kæmpeceller forekommer især, når der er stærk proliferation af synoviocyterne og i øvrigt under forhold, der er præget af en diffus infiltration med rundceller – herunder plasmaceller. *Kæmpeceller skønnes således at fremkomme i en aktiv fase med proliferation i synoviocytlaget.* Dog forekommer kæmpeceller ikke hyppigere i den akut prægede fase, hvor granulocytter er fremtrædende.

Man kan – som anført i kapitel 6 – tænke sig, at kæmpecellerne stammer fra fagocyterende synoviocyter, som bl. a. har fagocyteret cellerester fra andre synoviocyter.

Kæmpeceller og klinik (tabel VI)

Gennem vurdering af kæmpecellernes forhold til kliniske parametre har man forsøgt at få oplysning om forholdet mellem synoviocytternes fagocyterende egenskaber og udviklingen af kliniske symptomer.

Af tabellen ses, at der uanset inddeling efter kriterium (6, 7 eller 8) er tydelig

afhængighed af varigheden, således at *der er flere kæmpeceller, jo længere sygdommen har varet*. Kæmpecellerne må tænkes at forekomme, når synoviten har været aktiv i længere tid. Fænomenet kan anses for at repræsentere en særlig tilstandsform i forløbet af den rheumatoide proces.

Ved kort sygdomsvarighed er der *tendens til øget hyppighed af kæmpeceller ved stigende »belastning« med kriterium 6, 7 og 8*. Efter lang sygdomsvarighed vil positivitet for kriterium 6 også betyde øget hyppighed af kæmpeceller.

For patienter med sygdomsvarighed ≥ 11 år har de sero-negative en lidt større tendens til kæmpecelledannelse end de sero-positive. Når patienterne er sero-negative trods mange års sygdom, kan den fagocyterende synoviocytaktivitet næppe tænkes at være forårsaget af rheumatoid faktor i synovialvævet.

Jo mere klassisk den kroniske leddegigt er, desto større tendens skønnes der at være til fagocyterende aktivitet i synoviocytlaget.

Proliferation og degeneration af synoviocyterne

Proliferation og degeneration af synoviocyterne intrasynovialt (tabel KK-II)

Proliferation af synoviocytlaget ses hyppigt i de tilfælde, hvor kæmpeceller er dannet. Fænomenet er ikke specielt forbundet med varighed, selv om dette er tilfældet for kæmpeceller. Proliferation må tænkes at være af mere flygtig natur end kæmpeceller. Stimulation til formering af synoviocyter forekommer i en fase med diffus fordeling af betændelsesceller i langt højere grad end i en fase med nodulær ophobning. Ved proliferation af synoviocyter synes også granulocyter at trænge ud fra blodbanen til vævet, hvorimod plasmacellerne ikke er signifikant hyppigt til stede. Desuden er det en fase, hvor ødem er fremtrædende. Alt i alt sker *kraftig formering af synoviocyter i en fase med akut aktivt præg*.

Fibroblastproliferation er nært knyttet til proliferation af synoviocyter. Dette er rimeligt, da de to mesenkymale celletyper må anses for at være nært beslægtede.

Degeneration af synoviocyter viser tydelig sammenhæng med proliferation af synoviocyter, og relationerne til de øvrige fænomener er ensartede.

Både proliferation og degeneration af synoviocyterne er forbundet med akut prægede fænomener i synovialvævet. I faser, hvor et tænkt noxe giver opflammen i den rheumatoide sygdomsproces, vil synoviocyterne også have tendens til at proliferere og herefter degenerere, hvis processen forløber tilstrækkelig voldsomt.

Proliferation/degeneration og klinik (tabel VI)

Synoviocyten må anses for at være en stærkt potent celletype, der kan fremvise voldsomme forandringer ved den rheumatoide proces.

Det gælder både for proliferation og degeneration af synoviocytter, at der næppe er afhængighed af sygdomsvarighed, bortset fra forholdet for de *langvarige sero-negative, der sjældent har prolifereret synoviocyttag*. Patienter, som efter mange års rheumatoid sygdom stadig er sero-negative, kan tænkes at have nedsat stimulus til at fremkalde synoviocytproliferation (jvf. at langvarige sero-negative også har få granulocytter). Rheuma-faktor repræsenterer tilsyneladende kræfter, der har forbindelse med synoviocytproliferation, men som anført ikke med kæmpecelledannelse.

Proliferation af synoviocytterne er ganske uafhængig af røntgenforandringer. Derimod findes *de mest patologiske forhold ved positivitet for noduli rheumatici*.

Proliferation synes at forekomme samtidig med den proces, der giver dannelsen af noduli rheumatici på albuernes strækkesider. Det histologiske billede ved noduli rheumatici indeholder, efter litteraturen, prolifererende træk for cellerne dér. Man kan *tænke sig fælles patogenese for proliferation af mesenkymale celler i synovialvæv og noduli rheumatici*.

Degeneration af synoviocytterne for de kortvarige er mest udtalt ved ringeste belastning med de kliniske kriteriesymptomer. Ved de langvarige tilfælde er der svag tendens i modsat retning.

De processer i den rheumatoide organisme, der fremkalder positivitet for kriterium 6, 7 og 8 tidligt i sygdommen, findes sammen med et ringere degenerativt præg for synoviocytterne, end det er tilfældet ved mindre rheumatoid belastning. Ved langvarig sygdom betyder rheumatoid belastning, at der stadig kan være et tydeligt degenerativt præg i den lokale sygdomsproces.

Pyroninofili og alcian-positivitet for synoviocytter

Disse to farvemetoder betragtes som histo-kemiske. Man må regne med, at de to farvemetoder belyser to forskellige sider af synoviocytternes stofskifte. Pyroninofilien står som udtryk for indhold af ribonukleinsyre og hermed for proteinproduktion. Alcian-positiviteten står som udtryk for tilstedeværelse af sure mukopolysakkarider. En videre diskussion om berettigelse af disse histo-kemiske overvejelser ligger som anført uden for nærværende arbejdes rammer.

Synoviocyt-pyroninofilien intrasynovialt (tabel KK-II)

Den kraftigste pyroninofili synes at forekomme i synoviocyttag med stærk proliferation, hvor de enkelte celler er anspændt til det yderste. Man kan tænke sig,

at den kraftige proteinproduktion er led i en proces, der udtrætter cellerne, således at de degenererer og går til grunde.

Synoviocyt-pyroninofili er positivt korreleret med rundceller, men ikke med granulocytter. Stimulation til proteindannelse i synoviocytterne forekommer især ved nodulær anordning af rundcellerne.

Ved den inflammatoriske proces ved RA er synoviocytterne stimuleret til kraftig proteinproduktion i en noget mere kronisk præget fase, hvor der samtidig er tilstedeværelse af noduli synoviales. Pyroninofilien kan tænkes at stå i forbindelse med synoviocytternes opgave inden for det retikulo-endoteliale system (se side 155).

Pyroninofili af synoviocytter og klinik (tabel VI)

Der er påvist en bemærkelsesværdig høj hyppighed af sikkert øget pyroninofili for synoviocytterne i gruppen kortvarige sero-negative. I øvrigt er der ingen afhængighed mellem pyroninofilien i synoviocytterne på den ene side og noduli rheumatici eller røntgen-positivitet på den anden side.

For patienter med en sygdomsvarighed på ≤ 10 år findes stor forskel mellem de sero-positive og de sero-negative. Efter de foreliggende resultater er der en særlig høj proteinproduktion i synoviocytterne hos de kortvarige sero-negative. I denne sygdomsfase kan man tænke sig, at der er en fremtrædende mobilisering af synoviocytternes antistofproduktion. En øget produktion af autoantistoffer kunne være medvirkende til at vedligeholde den kraftige inflammationsproces i synovialvævet hos kortvarige sero-negative. Som det ses for pyroninofilien i synoviocytter, gælder det også for andre fænomener i synovialvævet, at der hos de kortvarigt syge oftest er størst patologisk ændring blandt de sero-negative.

Alcian-positivitet intrasynovialt (tabel KK-II)

Alcian-positivitet i synoviocytter aftager ved forøget patologisk forandring af så godt som alle registrerede fænomener i synovialvævet.

En svagt positiv korrelation findes dog til pyroninofilien i synoviocytterne; men der er en kraftig positiv korrelation til alcian i karvæg. Ved inflammation svinder alcian-positiviteten i karvæg mindre udtalt end alcian-positiviteten i synoviocytterne. Den svage positive korrelation mellem alcian-positivitet og pyroninofili for synoviocytterne kan måske stå som udtryk for, at begge fænomener repræsenterer stofskifteprocesser med opbygning af substanser. Når synoviocytter er anstrengt til degenerationsstadiet, vil evnen til dannelse af substanser, der farves med alcianblåt, være stærkt aftagende. Det sker, førend pyroninofilien aftager. Pro-

duktionen af surt mukopolysakkarid synes at være beskadiget på et tidspunkt, hvor produktionen af proteinstoffer endnu er høj.

Selv om RA er en diffus bindevævssygdom, repræsenterer inflammationen i synovialvævet ved RA dog den kraftigste vævsreaktion ved denne sygdom. Svind af alcian-positiviteten i synovialvævet må derfor anses for at give udtryk for den kraftigste nedbrydning af surt mukopolysakkarid, der kan tænkes at finde sted i den rheumatoide organisme.

Alcian-positivitet af synoviocytter og klinik (tabel VI)

Der er næppe påviselig afhængighed mellem sygdomsvarighed og alcian-positivitet i synoviocytterne.

Der er tendens til, blandt de langvarige tilfælde, at nedbrydningen af alcian-positivt materiale er størst i gruppen, som er noduli-positiv. Man kan tænke sig, at samme noxe inducerer bindevævsforandringerne i synovialmembranen og i forstadiet til noduli rheumatici. En nedbrydning af surt mukopolysakkarid indgår måske i dannelsen af noduli rheumatici.

Betændelsescellerne

Arrangement af betændelsescellerne – d. v. s. noduli synoviales respektive diffus fordeling af cellerne (tabel KK–II)

Til vurdering af ARA-kriterium 10 indgår bl. a. betændelsescellerne i synovialvævet. Herunder fordelingen af cellerne, idet tendens til »lymphoid nodules« – efter American Rheumatism Association – anses for at være en karakteristisk histologisk forandring i synovialvævet ved RA.

Tilstedeværelse af *granulocytter i vævet forekommer langt hyppigere, når den diffuse celleinfiltration dominerer*, end når betændelsescellerne er lejrede i noduli. *Synoviocytterne er i langt højere grad stimulerede til at proliferere og fagocytere (jvf. kæmpecelledannelse), når den diffuse fordeling subsynovialt dominerer.*

Villusdannelse er nærmere knyttet til noduli synoviales end til diffus fordeling. Det modsatte gælder for ødem i vævet.

Den *diffuse fordeling* af betændelsesceller forekommer tilsyneladende især, når der er en *stadig aktivitet i den rheumatoide proces*. I denne fase forekommer også stimulation af synoviocytter og fibroblaster.

Noduli synoviales er ganske præget af mononukleære betændelsesceller og synes at være knyttet til den rheumatoide inflammation *i den fase, hvor der er mere stabilisering.*

Noduli synoviales og klinik (tabel VI)

Der er påvist bemærkelsesværdig *lav hyppighed af noduli synoviales ved kortvarige tilfælde med positive kriteriesymptomer*. Dette gælder alle tre kriteriesymptomer; men for noduli rheumatici er der for få patienter til en egentlig vurdering.

Når sygdommen i en tidlig fase under forløbet har opnået positivitet for de kliniske kriteriesymptomer, forekommer der således sjældent noduli synoviales. Under disse omstændigheder er noduli synoviales ikke et karakteristisk fund. *Dette taler imod berettigelsen af at betragte noduli synoviales som karakteristikum ved vurdering af positivitet for kriterium 10*. For kriterium 6 og kriterium 8 findes også for de langvarige tilfælde tendens til, at noduli synoviales er hyppigst, når kriteriesymptomerne er negative. Dette er dog mindre udtalt end for de kortvarige.

Diffus cellefordeling og klinik (tabel VI)

Man finder et ensartet mønster for alle tre kriterier. Der er i det væsentlige samme værdier for de enkelte kriterier, når det drejer sig om kortvarige negative og positive samt langvarige negative. De langvarige positive har oplagt større diffus celleinfiltration end de andre grupper. Mønsteret ligner i nogen grad det, der findes for proliferation af synoviocyter.

Kraftig diffus infiltration med betændelsesceller i synovialvævet forekommer således, når patienterne har været syge længe og har opnået positivitet for de tre aktuelle kriteriesymptomer, d. v. s. under de mest stabile rheumatoide forhold, der kan tænkes.

Diffus fordeling af betændelsescellerne i synovialvævet forekommer især hos de langvarigt syge ved tilstedeværelse (positivitet) af de tre kliniske kriteriesymptomer, noduli rheumatici, røntgenforandringer og sero-positivitet. Nodulær fordeling af cellerne ses derimod hos de kortvarigt syge, når de nævnte kliniske kriteriesymptomer ikke er til stede.

Noduli synoviales bør, som anført, næppe tælle med som et karakteristisk kriteriesymptom ved RA. En forudsætning for denne betragtning er selvfølgelig, at man anser positivitet for noduli rheumatici, røntgenforandringer og seroreaktioner til påvisning af reumatoid faktor som karakteristika ved sygdommen RA. »Lymphoid nodules« har hidtil været medbestemmende ved vurderingen af ARA-kriterium 10. Det må antages, at »lymphoid nodules« er tillagt betydning efter mere empiriske overvejelser.

Gennem sammenligning med andre fænomener i synovialvævet skønnes det, at diffus celleinfiltration har et mere aktivt præg end nodulær celleophobning. Det betyder, at langvarige tilfælde af RA, med stærkt reumatoidt præg klinisk, også

har vedholdende aktivitet i den inflammerede synovialmembran. *De langvarigt syge synes at have størst aktivitet lokalt, når de har positive kliniske kriteriesymptomer.*

Granulocytterne intrasynovialt (tabel KK-II)

Granulocytter forekommer sammen med et prolifereret og degenereret synoviocyt-lag. Dybere i vævet findes samtidigt ødem, fibroblastproliferation samt diffust arrangement af betændelsescellerne som dominerende træk.

Granulocytterne forekommer således som led i et væv, der minder om granulationsvæv. Samtidig med proliferation af fibroblasterne er der også proliferation af de beslægtede synoviocytter, der i denne fase har degenerationspræg, men er uden tendens til kæmpecelledannelse.

Granulocytter og klinik (tabel VI)

Der tegner sig et mønster meget nær lig det, der fandtes for proliferation af synoviocytter. Den kraftigste infiltration med granulocytter findes blandt langvarigt syge, som har noduli rheumatici og er sero-positive. Synovialmembranen i det afficerede knæ befinder sig under disse kliniske forhold således ofte i en akut præget fase. Røntgenforandringer følger ikke noduli rheumatici og sero-positivitet, idet der ikke er større granulocytinfiltration hos langvarige røntgen-positive end blandt kortvarige røntgen-positive og -negative. Det skyldes måske, at røntgenforandringer i fingerleddene i højere grad dannes på baggrund af væv domineret af kroniske betændelsesceller.

Rundcellerne intrasynovialt (tabel KK-II)

Rundcellerne har flere modsætningsforhold til granulocytterne. Nedenfor nævnes nogle træk, hvor der er afgørende forskel.

	KK-værdier	
	Granulocytter	Rundceller
1. Kæmpeceller	÷ 0,01	0,39
2. Pyroninofili af synoviocytter	0,09	0,38
3. Fibrin i vævet	0,39	0,09
4. Noduli synoviales	0,18	0,76
5. Villi synoviales	0,06	0,44

Rundcellerne tilhører således et mere avanceret inflammationsstadium, hvor synoviocytterne har et mindre degenerativt præg og mere er domineret af proli-

feration med *kraftig proteinproduktion og fagocytose* (de produktive egenskaber dominerer over de nedbrydende). Villi synes oplagt at være nært knyttet til dette inflammationsstadium i modsætning til det mere »akutte« stadium, hvor granulocytterne er mest fremtrædende, og hvor der er ophobning af ødemvæske. Det er ikke overraskende, at der er nær afhængighed mellem intensiteten af rundceller og fænomener, der har rundceller som grundelementer.

Rundceller og mastceller

Der er udtalt afhængighed mellem mængden af rundceller og mængden af mastceller. Mastcellerne optræder i stigende antal med forøgelse af rundcellerne (se nedenfor). *Mastcellerne observeres således især i det mere kroniske inflammationsstadium.*

Afhængighed mellem mængden af rundceller og mængden af mastceller i synovialvævet ved RA.

Rundceller \ Mastceller						
	0	1-3	4-30	Ialt	Uoplyste	% ppt. med ≥ 4 mastceller
1- 10	4	1	2	7	1	28
11- 20	2	6	4	12	2	33
21- 50	1	8	9	18	7	50
51-400	0	3	16	19	3	84
Ialt	7	18	31	56	13	

Kraftigere infiltration med mastceller ses, når der er oplagt infiltration med rundceller. Mastcellerne er knyttet til samme fase som rundcellerne.

Rundcellerne tælles i forstørrelse $\times 1000$

Mastcellerne tælles i forstørrelse $\times 450$.

Diskussion

Resultatet passer med det, der blev påvist af *Burkl & Sonnenschein* 1952, som fandt, at de store mastcellemængder ses i kroniske stadier. At der ses få mastceller i akut inflammationsstadium, kan måske betyde en særlig voldsom degranulering. Det er muligt, at der i virkeligheden frembringes mange mastceller i det akutte stadium, men at det på grund af stærk degranulering ikke lykkes at påvise cellerne.

Rundceller og klinik (tabel VI)

For rundcellerne som helhed foreligger et mønster over for de tre kliniske kriteriesymptomer af samme karakter som for plasmacellerne.

Der er for rundcellerne en afhængighed af varigheden. Dette fremgår også af tabel KK-III. *Jo længere sygdommen har været, jo større er infiltrationen med rundceller.* Julkunen 1966 undersøgte operationsbiopsier af synovialvævet fra patienter med kronisk artrit. Hyppigheden af plasmaceller havde tendens til at øges med sygdomsvarighed.

Kortvarige røntgen- og sero-negative har kraftigst infiltration med rundceller. *Mangel på rheumatoidt præg i sygdommens begyndelse synes at give særlig kraftig infiltration med rundceller.* Det modsatte gør sig gældende ved langvarig sygdom, især for plasmacellerne. Der er særlig kraftig infiltration med plasmaceller hos langvarige sero- og noduli-positive. Røntgenforandringer kan ikke bedømmes, idet der ikke forekommer mere end én røntgen-negativ patient efter langvarig sygdom. *Efter langvarig sygdom vil et stabiliseret rheumatoidt præg betyde en kraftig stimulation af plasmaceller.*

For at få fornemmelse af afhængigheden mellem den kliniske knæledsaffektion og det inflammatoriske præg i biopsi af synovialvæv fra et knæled, er rundceller benyttet til at repræsentere mikro-patologien.

Det ses nedenfor, at rundcelleintensiteten i vævet øges med øget klinisk knæledsaffektion.

Klinisk knæledsaffektion	Rundceller				Ialt	% ptt. med ≥ 21 rundceller
	1-10	11-20	21-50	51-400		
Ingen	4	1	0	0	5	0
Énsidig . . .	1	3	3	3	10	60
Dbl.sidig ..	3	9	20	19	51	76
Ialt	8	13	23	22	66	

Mukopolysakkarider og mastceller subsynovialt

Sure mukopolysakkarider udgør et væsentligt element i grundsubstansen. Mastcellerne anses for at være af funktionel betydning for opbygning af grundsubstansen.

Grundsubstansen indgår som intercellulær og interfibrillær amorf substans. Grundsubstansen har tidligere været overset. Til gengæld har man hæftet sig stærkt ved den i de seneste årtier. Mastcellens position i inflammationsprocessen er ikke afklaret. Der sker dog utvivlsomt morfologiske ændringer for denne celle under inflammationsprocessen.

Som udtryk for tilstedeværelse af sure mukopolysakkarider er farvet med alcianblåt og toluidinblåt.

Alcian-positivitet

Som tidligere anført skelnes ikke mellem alcianfarvning i væv og karvæg, idet det skønnes for usikkert at afgrænse de to lokalisationer over for hinanden. Man har benyttet alcian-positiviteten i karrene (omfattende karvæg og omgivende adventitia) som udtryk for alcian-positivitet subsynovialt.

Alcian-positivitet intrasynovialt (tabel KK-II)

Alcian-positivitet i synoviocyter og alcian-positivitet subsynovialt er positivt korrelerede. Det fænomen, der anskueliggøres ved *alcianfarvning i synoviocyter og subsynovialt, påvirkes således ensartet af inflammationsprocessen for de to lokalisationer*. I det meget akutte inflammationsstadium med fibrin og mange granulocytter, er der tendens til nedsat alcian-positivitet. I så akut et stadium kan alcian-positiviteten ikke opretholdes – enten p. g. a. nedsat dannelse eller øget nedbrydning.

Der er ikke fundet afhængighed mellem alcian-positivitet subsynovialt og de tre kliniske kriteriesymptomer eller varighed for sygdommen.

Metakromasi

Oplagt metakromasi i synovialvævet ved RA har, som tidligere anført, ikke været noget fremtrædende træk. Der har ikke kunnet spores afhængighed mellem metakromasi og de tre kliniske kriteriesymptomer eller sygdomsvarighed.

Mastceller

Gennem en specialundersøgelse af afhængigheden mellem antal mastceller og andre fænomener i synovialvævet er påvist flere signifikante KK-værdier. I undersøgelsen indgik 28 patienter.

Nedenfor er anført KK-værdierne (signifikansgrænsen = $\pm 0,38$) mellem *mastcelleantal* og

noduli synoviales	= 0,73
diffus fordeling	= 0,54
rundceller	= 0,78
plasmaceller	= 0,70
villi synoviales	= 0,46
kæmpeceller	= 0,43
sygdomsvarighed	= 0,48

Over for % polymorfnukleære leukocytter (PMN) fandtes en ikke-signifikant KK-værdi = $\div 0,24$.

Gennem disse resultater ser man, at mange mastceller forekommer sammen med fænomener, der kan betragtes som hørende til i de mere kroniske faser af inflammationsprocessen (jvf. side 214).

Mastcellehyppigheden og de tre kriteriesymptomer.

Kriteriesymptom	Mastceller i forstørrelse $\times 450$			Uopl.
	0	1-6	7-30	
Noduli-neg.	6(0)	19(7)	11(5)	7(4)
Noduli-pos.	1(0)	2(3)	1(3)	0(1)
Røntgen-neg.	3(0)	9(1)	8(0)	2(0)
Røntgen-pos.	4(0)	12(9)	4(8)	5(5)
Sero-neg.	4(0)	12(3)	8(2)	2(2)
Sero-pos.	3(0)	9(7)	4(6)	6(3)

Tallene uden parentes angiver patienter med sygdomsvarighed ≤ 10 år. Tallene i parentes angiver patienter med sygdomsvarighed ≥ 11 år.

Det er helt tydeligt, at der ikke er nogen afhængighed mellem intensiteten af mastceller og noduli rheumatici, røntgenforandringer eller seroreaktion, når der er taget hensyn til varighed. Tilbage står en eventuel afhængighed af varighed (jvf. KK-værdi mellem mastcelleantal og sygdomsvarighed på 0,48).

Mastcellehyppighed og sygdomsvarighed.

Varighed	Mastcelleantal					Ialt
	0	1-3	4-6	7-10	11-30	
Kortvarige	7	14	7	10	2	40
Langvarige	0	6	4	5	3	18

Der er tendens til højt antal mastceller ved lang varighed.

Degranulering af mastceller

Den kraftigste degranulering findes for alle tre kriteriesymptomer ved langvarige tilfælde, når kriterierne er til stede, selv om der ikke er signifikans for dette. For de noduli- eller sero-negative ses ingen afhængighed af varighed.

Degranulering af mastceller og de tre kriteriesymptomer (angivelse i % mest patologiske værdier (jvf. tabel VI))

Kriteriesymptomer	Kortvarige	Langvarige
Noduli-negative	37	42
Noduli-positive	(33)	67
Røntgen-negative	41	(0)
Røntgen-positive	31	53
Sero-negative	45	40
Sero-positive	23	54

Diskussion

RA af mest karakteristisk karakter – langvarige med mange kriteriesymptomer – har en kraftig aktiv inflammation i synovialvævet.

Der er påvist særlig mange mastceller hos de patienter, som har været syge i lang tid. Mastcellernes indhold af serotonin og histamin giver mulighed for en kraftig inflammation hos de langvarige tilfælde.

At de mange mastceller er mest degranulerede, når patienterne har det kraftigste rheumatoide præg, kan tages til indtægt for, at *mastcellerne spiller en væsentlig rolle for den rheumatoide proces.*

Fibroblaster

Fibroblaster intrasynovialt (tabel KK-II)

Fibroblastproliferation er som anført nært knyttet til proliferation af de beslægtede synoviocyter. Fibroblastproliferation forekommer, når der er stærk betændelsesreaktion, herunder også af mere akut præg med både fibrininfiltration i vævet og granulocytter. Desuden er der ofte mange karlumina og fibroblastproliferation kan som anført nok betragtes som et træk i granulationsvævsdannelse.

Fibroblaster og klinik

Kraftig proliferation af fibroblaster skønnes at være et fremtrædende træk hos patienter med langvarig rheumatoid belastning. Dette gælder alle tre kriterier. For de kortvarige ses de mest patologiske værdier hyppigst blandt de sero-negative.

Fibrin

Fibrin intrasynovialt (tabel KK-II)

Fibrin er positivt korreleret med profilation af synoviocytter og proliferation af fibroblaster. Det betyder, at der sker en kraftig forøgelse af disse mesenkymale celleelementer i fasen med meget fibrin. Desuden har fibrin kraftig positiv korrelation til granulocytter, og den omtalte fase har et oplagt akut præg.

Der er ikke fundet afhængighed til de tre kliniske kriteriesymptomer.

Fibrinaflejring skønnes at være knyttet til en fase med et præg, der er så akut, at det ikke afspejler sig i de kliniske forandringer.

Karrene

Karrene intrasynovialt (tabel KK-II)

Mange karlumina (forøgelse af »karsengen«) synes at være mest fremtrædende i en mere aktiv fase. Fænomenet forekommer samtidigt med mange rundceller, medens der ikke er signifikans for afhængighed af tilstedeværelse af granulocytter.

Fænomenet *tykke karvægge* er bemærkelsesværdigt uafhængigt af de øvrige undersøgte forandringer i synovialvævet. Man erindrer sig her, at tykke karvægge også var et ret udpræget træk i synovialvævet ved traumatisk artrit (TA), hvor der i øvrigt ikke fandtes inflammatoriske forandringer.

Forøgelse af karsengen følger den aktive inflammationsproces. Fortykkelse af karvæggene synes derimod ikke at provokeres frem sammen med de sædvanlige morfologiske fænomener i inflammationen.

Karrene og klinik (tabel VI)

Der er ikke større afhængighed mellem de nævnte karfænomener og de tre kliniske kriteriesymptomer. Positivitet for noduli rheumatici har dog tendens til at følges med karhyperplasi, og *karvægsfortykkelse er mest udtalt efter lang varighed*. Blandt de kortvarige er der karvægsfortykkelse hos 55 % (26 af 47) og blandt de langvarige hos 73 % (16 af 22). Det er ikke en signifikant forskel.

Villi synoviales og ødem i synovialvævet

Villi synoviales og ødem intrasynovialt (tabel KK-II)

Villusdannelse og ophobning af ødem i det subsynoviale væv er begge morfologiske fænomener, der i høj grad kan præge synovialmembranen ved RA.

Villi er så oplagt knyttet til et mere *kronisk* stadium med dominans af noduli synoviales samt rundceller, herunder plasmaceller.

Ødem er oplagt knyttet til en mere *akut* præget betændelsesreaktion med proliferativ aktivitet for synoviocyterne og infiltration med betændelsesceller, også granulocytter.

Villi synoviales/ødem og klinik (tabel VI)

For villi synoviales er der nogen varighedsafhængighed. Hos langvarige noduli-positive, og især sero-positive, er der en del mere villusdannelse end hos de patienter, som ikke har de nævnte kriteriesymptomer.

Villusdannelse i synovialvævet er særlig udtalt, når der foreligger et stabiliseret rheumatoidt islæt. Når det drejer sig om kortvarige tilfælde, er villusdannelsen kraftigere hos de sero-negative end hos de sero-positive. Særlig kraftig patologisk forandring hos de kortvarige, sero-negative er som anført påvist for flere andre fænomener, der afspejler inflammationsprocessen i synovialvævet.

De sero-negative synes at have en voldsom patologisk omsætning i sygdommens begyndelse; medens det hos de langvarigt syge synes at være de sero-positive, der har de kraftigste forandringer i synovialvævet.

For ødem synes der at være en svag afhængighed af sygdomsvarighed. Det tyder på, at akut aktiv fase også kan forekomme selv efter lang tids sygdom. For noduli-positive findes større tendens til ødem i synovialvævet end hos noduli-negative. Noduli-positivitet har gennemgående været forbundet med kraftige betændelsesreaktioner.

Den diffuse påvirkning ved RA og sammenligningsgruppen LED undersøgt gennem seroreaktioner

Det er som anført side 29 velkendt, at der ved RA findes affektion af andet i organismen end synovialvævet. Så godt som alle organsystemer synes at kunne medinddrages i sygdomsprocessen.

I betragtning af, at RA dækker en del af det »spektrum af bindevævssygdomme«, der også omfatter LED, forekommer det rimeligt, at der – ligesom ved lupus erythematosus disseminatus (LED) – også er en diffus (= universel) sygdomsaktivitet ved RA. LED er benyttet til sammenligningsgruppe, fordi man ved, at der netop ved denne lidelse er en diffus sygdomsproces igang.

Gennem seroreaktioner, der må anses for at give udtryk for en universalpåvirkning, har man ønsket:

1. Inden for RA at få et indblik i forholdet mellem kliniske parametre og en universalpåvirkning, der kan tænkes at komme til udtryk gennem bindevævsnedbrydning og immunologisk svar.

2. At sammenligne med lignende undersøgelser ved LED.

De kliniske parametre er udtaget blandt diagnostiske kriterier, der benyttes til afgrænsning af de to lidelser. Ved LED er der særlig lagt vægt på to hyppige kliniske symptomer som parametre, nemlig ledsymptomer og hudsymptomer af den karakteristiske type for LED. Ledsymptomerne er fælles for LED og RA, om end i mindre deformerende grad ved LED. Led- og hudsymptomer er meget repræsentative i LED-klinikken. Ud fra et stort LED-materiale på 520 patienter finder *Dubois & Tuffanelli* 1964, at leddene og huden er de to organsystemer, der oftest er medinddraget ved LED. Om hyppigheden af led- og hudsymptomer ved LED se i øvrigt side 60. I observationstiden havde, i eget materiale, 24 patienter hudsymptomer og 54 patienter ledsymptomer, medens kun 5 (8 %) ikke havde nogen af symptomerne. Dette forhold i forbindelse med, at $\frac{3}{4}$ af patienterne havde ledsymptomer før hudsymptomer gør, at LED klinisk måske bedre kan betragtes som ledsygdom end som hudsygdom.

Resultatet af undersøgelserne ved LED-materialet omtales først, idet man for LED ved, at der sker en kraftig nedbrydning diffust i bindevævet. Derfor kan

man *vente*, at visse seroreaktioner er særlig kraftige ved LED (jvf. tabel 97). Derefter behandles den diffuse påvirkning i RA-materialet.

Klinisk-patogenetiske forhold ved LED bedømt gennem AGKT

LED-materialet er inddelt efter karakteristiske kliniske symptomer, der egner sig til at danne sammenligningsbaggrund over for RA. Man har valgt 1. ledsymptomer, der er fælles med RA og 2. karakteristiske LED-hudsymptomer, der ikke er fælles med RA. Med patientmaterialet inddelt efter disse *kardinalsymptomer* er der foretaget sammenligning af vævsnedbrydning (bedømt ved AGKT) og »det rheumatoide islæt« (bedømt ved RAT). De samme serologiske undersøgelser er til sammenligning foretaget ved RA.

LED-gruppe I og II

Gennem en inddeling efter de nævnte kardinalsymptomer kan man tænke sig at få LED-patienterne opdelt i to grupper, hvoraf den ene klinisk står RA nærmere end den anden.

Gruppe I omfatter patienter, hvor hudsymptomer fremkom før ledsymptomer eller som kun havde hudsymptomer (ialt 10 patienter).

Gruppe II omfatter patienter, hvor ledsymptomer fremkom før hudsymptomer samt patienter, som kun havde ledsymptomer eller hverken havde hud- eller ledsymptomer (ialt 52 patienter).

Betydningen af kriteriernes kvalitet og kvantitet for den maksimale AGKT i LED-materialet

Afhængigheden mellem maksimale AGKT (AGKT-max.) og kriteriesymptomer ved LED findes opført i tabellerne 112 og 113. Eventuelle spontane remissioner og virkningen af kortikosteroidterapi (KS-terapi) er ikke taget i betragtning. Tabellerne viser, at *den gennemsnitlige AGKT-max. er uafhængig af antal major- og minor-kriterier inden for gruppe II*. For gruppe I findes en tendens til, at den største AGKT-positivitet foreligger, når der er flest kriteriesymptomer. Materialet er dog for lille til nøjere bedømmelse.

Taget som helhed synes svær kærnedbrydning med påfølgende antistofdannelse ikke at afhænge af antal kriterier. Sværhedsgraden for kriterierne indgår dog ikke i denne undersøgelse, men sværhedsgraden indgår i bedømmelse af ledaffektionen (der er et kriteriesymptom), som er omtalt senere.

AGKT i forskellige aldersgrupper og hos de to køn (tabel 114).

Som det ses af tabellen, findes *ingen sikker afhængighed mellem patienternes køn og resultatet af AGKT. AGKT synes heller ikke at afhænge af patientalder ved sygdommens begyndelse.* Forskellen i hyppighed af AGKT-værdier $\geq +++$ på 87 % mod 68 % er ikke signifikant.

AGKT's afhængighed af led- og hudsymptomer

I de tre tabeller 115, 116 og 117 er søgt belyst, hvilken afhængighed der er mellem de to kardinalsymptomer (hudforandringer og ledaffektion) og AGKT. Det fremgår, at hudaffektion ledsages af de laveste værdier af AGKT, medens ledaffektion ledsages af de højeste. Jo kraftigere objektiv ledforandring der er, desto højere værdi for AGKT.

I den lille gruppe, der hverken havde hud- eller ledsymptomer, havde alle patienterne høje værdier for AGKT. Med denne undtagelse skulle *den største vævsnedbrydning ved LED* finde sted *hos patienterne med de sværeste ledforandringer.*

Rheumatoid Artrit Testen (RAT) i LED-materialet

Gennem denne opgørelse vil man undersøge for sammenhængen mellem RAT (som udtryk for rheumatoid faktor (RF)) og de kliniske kardinalsymptomer ved LED. Desuden sammenlignes RAT med AGKT, hvilket også senere sker i RA-materialet.

RAT's afhængighed af led- og hudsymptomer

Ud fra tabel 118 ses, at høje RAT-værdier findes med omtrent samme hyppighed i de forskellige grupper.

Afhængigheden mellem RAT og AGKT i LED-materialet (tabellerne 119 og 120)

I LED-materialet som helhed havde 36 af 61 patienter (59 %) sikkert positiv RAT, og 33 af de 36 havde både sikkert positiv RAT og sikkert positiv AGKT. D. v. s. at næsten alle med sikkert positiv RAT havde sikkert positiv AGKT.

Der er en tydelig stigning i hyppigheden af stærkt positiv RAT med stigende

positivitet af AGKT inden for LED-gruppe II (tabel 120). Materialets gruppe I (tabel 119) er så lille, at en tilsvarende sammenhæng kan skjules af de tilfældige variationer. *Stærk nedbrydning af væv respektive særlig kraftigt svar fra immunapparatet på kærnemateriale og stor produktion af RF er sammenhængende, når ledsymptomer er dominerende.*

Diskussion af AGKT-resultater ved LED

Patienter, som får hudsymptomer før ledsymptomer, synes ikke at få så kraftig en bindevævspåvirkning, som de patienter, hvor ledsymptomer viser sig først. Ved at betragte fremkomsten af de to symptomer under sygdomsforløbet ses stadig, at objektive ledforandringer langt hyppigere er forbundet med kraftig positiv AGKT end sikre og karakteristiske hudforandringer. Dette kan tages som udtryk for en mere gennemgribende og »dyberegående« bindevævspåvirkning hos patienter, hvor ledlidelsen er dominerende i forhold til hudlidelsen.

LED med objektive ledforandringer har både hyppig positivitet med seroreaktion til påvisning af RF og AGKT. Det betyder, at LED både klinisk og serologisk kan have »et rheumatoidt islæt«, der er forbundet med kraftig kærnedestruktion i bindevævet, bedømt ved AGKT.

Tilstedeværelse af antinukleære antistoffer (ANF) i blodet må anses at forudsætte, at flere faktorer i en proces er aktive. 1. Der skal ske en »frigørelse« af det antigen, der skal stimulere til antistofdannelse. 2. Immunapparatet skal være i en særlig tilstand (jvf. »forbidden clone theory«, Burnet 1959), for at besvare stimulus. 3. De antistofproducerende celler skal lade ANF slippe ud i blodbanen. Manglende korrelation mellem forskellige symptomer, der tyder på sygdomsaktivitet og tilstedeværelse af ANF, kan måske skyldes, at der hos den pågældende patient er en hæmning af en af de tre omtalte mekanismer.

Videre forskning på disse felter må ske ved intimt samarbejde mellem klinik og de laboratorier, der beskæftiger sig med serologi, histo-patologi og biokemi med relation til bindevævssygdomme.

Konklusion (LED)

Det antages, at *bindevævet ved LED er kraftigere påvirket i de tilfælde, hvor ledsymptomer er dominerende, end i de tilfælde, hvor hudsymptomer er dominerende.* I de førstnævnte tilfælde er positiv RAT (som udtryk for tilstedeværelse af RF) særlig hyppigt forbundet med tilstedeværelse af kraftig positiv AGKT. Når organismen er stærkt »rheumatoidt præget«, foreligger de højeste værdier for AGKT. De tilfælde af LED, der står nærmest RA, har tilsyneladende størst vævshenfeld.

Afhængigheden mellem AGKT (samt RAT) og nogle kliniske data ved RA

Gennem undersøgelse af AGKT's afhængighed af fænomener i det perifere blod ved RA (side 193) fandtes, at *AGKT kan betragtes som repræsentant for »det diffuse præg« ved RA.*

I det følgende belyses nogle kliniske data's afhængighed af AGKT ved RA – herunder ledaffektionen. Ved LED skønnes AGKT, som anført, nært knyttet til ledsymptomer, og man har søgt at få en funktionel vurdering af en sådan afhængighed ved RA gennem en sammenligning med LED.

I RA-materialet er, som for sammenligningsgruppen LED, udført beregninger, hvor både AGKT og RAT indgår.

Gennem RAT fremdrages en egenskab ved RA, der kan benyttes som patogenetisk vurderingsgrundlag, idet RA-materialet efter denne egenskab deles i ca. $\frac{1}{3}$ sero-negative og ca. $\frac{2}{3}$ sero-positive.

Sygdomsgrupper til vurdering af den diffuse påvirkning ved RA

Der er foretaget en inddeling i nogle sygdomsgrupper ud fra PIP, MCP, noduli rheumatici og røntgenforandringer. På den måde er afgrænset følgende *grupper med stigende klinisk belastning:*

Gruppe	PIP		MCP		Kriterium 6		Kriterium 8
A	÷		÷		÷		overvejende ÷
B	÷ / +	ell.	+ / ÷		÷		÷ eller +
C	+		+		÷		÷ eller +
D	+		+		+		+

I gruppe B fandtes en enkelt patient, der var noduli-positiv. Denne ene patient registreres som gruppe B₁.

De andre led er samlet under betegnelsen »*øvrige led*« og omfatter: Håndled, albueled, forfædder, ankelled, knæled og skulderled.

Her er således medtaget skulderled, der ikke deltager i korrelationen af kliniske symptomer og lokale mikro-patologiske forandringer. Skulderled er taget med, fordi der ofte klages over artralgi i skuldrene ved RA, og fordi man ved den diffuse bedømmelse gerne har villet have så stor repræsentation af led som muligt. Skulderled er, som det eneste led, benyttet på grundlag af artralgi.

De nævnte led har fået points således, at den mest udbredte ledaffektion får de fleste points. Ved bedømmelse af den samlede ledaffektion for disse led er tildelt 2 points ved dobbeltsidig affektion og 1 point ved enkeltsidig affektion. Der er delt i to grupper med henholdsvis < 8 og ≥ 8 points.

Køn

Uafhængigt af, om man benytter AGKT-max. eller $\overline{\text{AGKT}}$ findes *manglende afhængighed mellem AGKT og køn*. For AGKT-max. fandtes for henholdsvis kvinder og mænd 60 % og 64 % med AGKT-max. $\geq ++$. For $\overline{\text{AGKT}}$ fandtes for henholdsvis kvinder og mænd 36 % og 36 % med $\overline{\text{AGKT}} \geq 1,0$.

Til sammenligning er undersøgt forholdene for RAT-max. og $\overline{\text{RAT}}$. Blandt de 129 patienter i denne del af RA-materialet fandtes lidt større positivitet for kvinder end for mænd. Med RAT-max. ($\geq ++$ som grænse) var tallene 77 % og 69 % og med $\overline{\text{RAT}}$ ($\geq 1,0$ som grænse) var tallene 68 % og 62 %. Forskellene er ikke signifikante, men stemmer ikke med det, der blev fundet af Jacobson & al. i 1956, idet disse forff. benyttede en hæmagglutinationstest til påvisning af RF; forff. fandt større positivitet for mænd.

Sygdomsvarighed

Der fandtes *ingen afhængighed mellem AGKT-max. og sygdomsvarighed*.

For RAT (tabel 121) kan deles ved 1 års sygdomsvarighed. Før den tid har ca. 60 % af patienterne RAT-max. $\geq ++$. Efter 1 års sygdomsvarighed findes i de tre anførte varighedsgrupper ca. 80 % med RAT-max. $\geq ++$.

De to serologiske fænomener følges ikke ad. Hvad angår den funktion, som sygdommens varighed repræsenterer, må AGKT og RAT anses for at belyse forskellige sider i RA's patogenese. For AGKT-max. fandtes uden at tage hensyn til sygdomsvarighed, at 61 % af patienterne havde en AGKT $\geq ++$. For RAT-max. havde 75 % af patienterne en titer $\geq ++$. I LED-materialet havde 85 % af patienterne AGKT-max. $\geq ++$ og 57 % RAT-max. $\geq ++$.

Som helhed er RA mest præget af »det rheumatoide«, i forhold til LED, hvor den diffuse påvirkning er dominerende.

Alder ved sygdommens begyndelse

Af tabel 122 fremgår det, at der er en tydelig deling ved 40-års alderen. Knap $\frac{1}{3}$ af patienterne i RA-materialet var ≤ 40 år gamle ved sygdommens begyndelse, og blandt disse patienter fandtes AGKT-max. $\geq ++$ hos 70–80 %. Blandt de ældre patienter havde ca. 50 % $\geq ++$ for AGKT-max. Blandt RA-patienter synes produktionen af ANF at aftage ved 40-års alderen.

En lignende tendens er ikke fundet for RAT-max., hvor der er en forholdsvis jævn fordeling for de forskellige aldersgrupper. Dette resultat er ikke i overens-

stemmelse med en undersøgelse af *Olsen & Rantz* 1958, som finder hyppigere sero-positivitet, når sygdommen er begyndt i 20–39-års alderen, end når den begynder efter 59-års alderen. *Olsen & Rantz* benytter en slags »samlet positivitet«.

Diskussion

Diffus vævspåvirkning synes at være særlig udtalt hos RA-patienter, som er ≤ 40 år ved sygdommens begyndelse. Ved LED fandtes ingen sikker afhængighed mellem patientalder ved sygdommens begyndelse og AGKT-max. Ved LED har sygdommens varighed været kortere end ved RA.

Ved RA kan man tænke sig, at sygdomsaktiviteten – målt med AGKT-max. – indstiller sig på et lidt lavere niveau hos de ældre patienter. Ved LED kan det tænkes, at denne funktion i reglen befinder sig på et højt niveau hele tiden.

Sygdomsgrupper

AGKT

Uafhængigt af om man benytter maksimale værdier eller gennemsnitsværdier findes for AGKT ingen sikker forskel mellem titerværdier for de fire sygdomsgrupper A, B, C og D.

RAT

For RAT findes – også uafhængigt af om det er gennemsnitsværdier eller maksimale værdier (tabel 123 og tabel 124) – en tydelig stigning i titerværdierne gennem sygdomsgrupperne A, B, C og D. Dette er i overensstemmelse med et resultat, der blev opnået af *Olsen & Rantz*; disse forff. fandt øget sero-positivitet med øget antal kriterier.

Konklusion

Den diffuse vævsbeskadigelse, bedømt ved AGKT, er i det væsentlige uafhængig af sygdomsgrupperne og det »rheumatoide islæt«. Derimod er der – til sammenligning – en udpræget afhængighed mellem den kliniske belastning og sero-positivitet.

»Øvrige led«

AGKT

Uafhængigt af om der benyttes AGKT-max. (tabel 125 a) eller $\overline{\text{AGKT}}$ (tabel 125 b) til sammenligning med »Øvrige led«, findes ingen afhængighed af belastningen med »Øvrige led« udtrykt i points.

RAT

Også her er forholdet anderledes for RAT end for AGKT. Uafhængigt af om der benyttes RAT-max. (tabel 126 a) eller $\overline{\text{RAT}}$ (tabel 126 b), findes de største værdier for RAT, når der er flest points for ledaffektion.

Konklusion

Også for »Øvrige led« gælder, at *AGKT i det væsentlige er uafhængig af den kvantitative ledaffektion. For RAT er der stærk afhængighed af, hvor udbredt ledaffektionen er.* Koncentrationen af RF følger udbredelsen af ledaffektionen.

Samlet indtryk af AGKT/RAT over for kliniske data ved RA

Som det fremgår af tabel 127 er AGKT og RAT modsatrettede over for de undersøgte kliniske data.

Modsat LED er der ved RA ikke afhængighed mellem AGKT og RAT. De to seroreaktioner har ved RA forskellig funktionel betydning. Nok kan koncentrationen af RAT efter litteraturen variere under sygdomsforløbet, men *RAT må alligevel anses for meget mere stabil end AGKT, der mere kan tænkes at repræsentere et øjebliksbillede.*

Det antages, at ledpåvirkning ved LED ikke er så hyppig som ved klassisk RA. På dette punkt er der klinisk forskel på de to lidelser. Da man ved klassisk RA har objektive ledforandringer i 100 % af tilfældene, er der således oplagt forskel mellem RA og LED, hvad objektive ledforandringer angår. Karakteren af led-symptomer i LED- og RA-materialet har man søgt at få et udtryk for gennem seroreaktionerne AGKT og RAT.

Man kan tænke sig, at *ledaffektionen ved LED i højere grad er et udtryk for den diffuse karakter af lidelsen LED. Ved RA synes ledaffektionen at indtage en mere selvstændig stilling i den patogenetiske mekanisme.*

Resumé

Oversigt over kapitlerne

Kapitel 1.	Redegørelse for patientmaterialer, kriteriesymptomer og patogenetiske problemstillinger	
Kapitel 2.	Teknik og forsøg	} Fænomener i ledvæsken
Kapitel 5.	Fordeling og patogenetiske træk	
Kapitel 9.	RA-klinik og patogenese	
Kapitel 3.	Teknik og forsøg	} Fænomener i synovialvævet
Kapitel 6.	Fordeling og patogenetiske træk	
Kapitel 10.	RA-klinik og patogenese	
Kapitel 4.	Teknik og forsøg	} Diffus påvirkning udtrykt ved AGKT
Kapitel 8.	Fordeling og patogenetiske træk	
Kapitel 11.	RA-klinik og patogenese	
Kapitel 7.	Afhængighed mellem fænomener i samtidigt udtaget synovialvæv og ledvæske ved RA.	

Kapitel 1

Rheumatoid artrit og sammenligningsgrupper

I kapitel 1 omhandles afgrænsningen af rheumatoid artrit (RA) og sammenligningsgrupperne oligoartikulær artrit (OA), traumatisk artrit (TA), artrose (A) og lupus erythematosus disseminatus (LED).

Der er givet en udførlig redegørelse for de diagnostiske kriterier for sygdommen RA. Patogenetiske problemstillinger anskueliggøres ud fra litteraturstudier. I eget arbejde er i stedet for American Rheumatism Association (ARA)-kriterierne 1–5 krævet objektive ledforandringer (affektion af enten proksimale interfalangeale fingerled (PIP), metakarpofalangeale fingerled (MCP), håndled eller forfødder). Bortset fra enkelte har alle RA-patienter i eget arbejde endvidere haft mindst ét af kriterierne 6–10. Eget RA-materiale anses for at bestå af patienter med klassisk sygdom.

Knæledsaffektion skønnes ikke at være specielt karakteristisk for RA. Knæleds-

affektion er ikke forbundet med *noduli rheumatici*, røntgenforandringer (der så godt som altid er bedømt ud fra fingerleddene) eller sero-positivitet, sådan som det er tilfældet med PIP, MCP, håndled og forfædder.

Det ses af litteraturen, at der sjældent har kunnet påvises korrelationer mellem mikro-patologiske forandringer i den lokale ledaffektion og kliniske symptomer. Arbejder, der behandler korrelationer af denne art, foreligger i øvrigt kun i begrænset omfang.

Kapitlerne 2, 3 og 4

Teknik og forsøg for de mikro-patologiske fænomener

I kapitlerne 2, 3 og 4 omtales de behandlede mikro-patologiske fænomener samt den teknik, der er benyttet ved disse fænomeners undersøgelse. Der redegøres for de behandlede fænomener i ledvæske og synovialvæv samt AGKT (antihuman-globulin-konsumptions-test til påvisning af antinukleære substanser); desuden findes en kort omtale af LE-celle-test og RAT (rheumatoid artrit test til påvisning af rheumatoid faktor). I forbindelse med teknikken for de mikro-patologiske fænomener er udført forsøg; bl. a. for at sikre sig, at de benyttede metoder giver optimale resultater.

I kapitel 2 er redegjort for forholdet mellem relativ viskositet og mucin-hexosamin. I en supplerende undersøgelse med RA-patienter er mucinet i ledvæske fældet ud med 1 % eddikesyre. Koncentrationen af mucin-hexosamin er afsat i koordinatsystem over for logaritmen til den relative viskositet. Det fremstillede diagram tyder på, at man kan betragte relativ viskositet som repræsentant for mucin-hexosamin.

Kapitel 5

Ledvæskefænomenernes fordeling

Den voldsomme nedsættelse af *relativ viskositet*, der plejer at forekomme ved RA, er ikke noget specielt for denne lidelse. Både ved den inflammatoriske lidelse OA og ved TA, der har en anden ætiologi, findes også oplagt nedsættelse af relativ viskositet.

Det er almindeligt med mange *betændelsesceller* i ledvæsken ved ubehandlet RA. De fleste af betændelsescellerne er polymorfnukleære leukocytter (PMN). Både for TA og A har værdierne for % PMN i ledvæske været signifikant lavere end for OA og RA. Ledvæske ved OA er mindre præget af PMN end ledvæske ved RA. Selv om RA opfattes som en universel bindevævssygdom, må den lokale af-

fektion i leddene dog anses for at være det dominerende træk ved lidelsen. Der synes således ikke at være nogen forbindelse mellem betændelsescellerne i ledvæsken og i det perifere blod.

For *total-kvælstof* (T-N) gælder det ligeledes, at der ikke er nogen sikker afhængighed mellem proteinindholdet i den lokale ledvæske og universelt (bedømt i blodet). Der er i øvrigt ikke fundet forskel mellem proteinindholdet i blodet ved RA, OA og A. Man kan regne med, at protein i blodet ikke simpelthen »slår igennem« til ledvæsken, men at det må være den lokale proces, der afgør proteinforholdene i ledvæsken. Det er ikke noget specielt for den inflammatoriske proces, at der kommer stor koncentration af protein i ledvæsken. Også ved TA findes høj værdi for T-N i ledvæsken, selv om der ved TA i øvrigt ikke er karakteristisk tegn til inflammation, hverken i ledvæske eller synovialvæv. Der er fundet signifikant positiv korrelation mellem T-N og ledvæskemængde ved RA. Da der ved TA både forekommer høje værdier for T-N og ledvæskemængde – men i øvrigt ikke tegn til »inflammation« – kan det tænkes, at proteinindholdet i ledvæsken er en faktor af betydning for ledvæskemængden.

Ved RA er der således ingen afhængighed mellem de oftest stærkt patologiske værdier for henholdsvis T-N og betændelsesceller i ledvæske og værdierne for disse fænomener i perifert blod.

For alle tre *proteinfraktioner*, albumin, α -2-globulin og γ -globulin, skønnes gennemtrængeligheden i synovialmembranen højere ved RA end ved A. Ved RA er forholdet mellem koncentrationen i ledvæske og i serum for γ -globulin større end for albumin, medens det modsatte gør sig gældende ved A. Dette støtter den antagelse, at der sker en lokalproduktion af γ -globulin i synovialmembranen ved RA.

Glukose i blodet har ens værdier for RA og A, men i ledvæsken falder værdien ved RA, medens den er forhøjet ved A.

Forskellen mellem *alkaliske fosfataser* i blod og ledvæske udlignes ved de inflammatoriske ledlidelser.

Der er undersøgt for *hexosaminholdige substanser* i ledvæsken. For glykoprotein findes ved RA en kraftig gennemstrømning fra blod til ledvæske, og denne gennemstrømning påvirkes af kortikosteroid-terapi (KS-terapi) intraartikulært. Mucinindholdet er stærkt reduceret ved RA, men nedsat mucinindhold findes også ved simpel fortynding, som det ses i et sektionsmateriale, hvor der var ødem på benene. KS-terapi intraartikulært giver en betydelig forøgelse af mucinindholdet hos RA-patienterne.

Der er foretaget *gentagne undersøgelser* – af ledvæskefænomener – inden for samme patient og mellem forskellige patienter i RA-materialet. For totale antal hvide blodlegemer og for totale antal PMN er fundet, at variationen mellem patienterne er større end inden for patienterne. Evnen til at udvise akut inflammation i knæled ved RA, skønnes at differentiere patientmaterialet. En lignende tendens findes for glukoseindholdet i ledvæsken.

Fordeling af fænomenerne i synovialvævet

Ved RA kan forekomme meget udtalte histologiske forandringer i synovialvævet. Det er dog vanskeligt at udpege bestemte fænomener som karakteristiske for RA. De patologiske forandringer ved RA må nærmest betragtes som reaktioner på inflammation i almindelighed.

Synoviocyterne har i egne undersøgelser frembudt flere fænomener, der kun har været sporadisk omtalt af andre forff. Man har påvist *kæmpeceller*, der er store flerkærnedede celler lokaliseret i synoviocytlaget. Kæmpecellerne er PAS-positive ligesom grænsefladerne mellem de enkelte synoviocyter. Kæmpecelledannelse opfattes som et udtryk for synoviocyternes evne til at fagocytere. Det drejer sig sandsynligvis om fagocytose af rester fra andre synoviocyter. En sådan egenskab understreger berettigelsen af at betragte synovialmembranen som deltager i det retikulo-endoteliale system (RES). Et andet fremtrædende træk har været kraftig *pyroninofili af synoviocyterne*. Det pyroninofile synoviocyttag står som en tydelig rød cellebræmme med udtalt kontrast til de subsynoviale celler. I forstørrelse $\times 1000$ ser man, at den pyroninofile substans er arrangeret i vatagtig struktur i cytoplasmaet. I den anden pyroninofile celletype i synovialvævet, plasmacellerne, forekommer den pyroninofile substans i en mere fast sammenhængende struktur. Pyroninofilien i synoviocyterne må anses for at stå som udtryk for en funktion af samme karakter som plasmacellernes, og dette kan også tale for et tilhørsforhold til RES for synoviocyterne.

Ved de inflammatoriske artriter kan forekomme kraftig *proliferation af synoviocyterne*. Samtidig med proliferation af synoviocyterne kan ses mikrovilli, der dannes af cellestrengene af synoviocyter, som vokser ud fra membranens overflade. Flere træk tyder på nært slægtskab mellem synoviocyter og *fibroblaster*, der begge er mesenkymale celler. Der synes dog at være funktionel forskel på de to cellyper. Synoviocyterne skønnes at være medlem af RES, men er uden korrelation til akut prægede betændelsesreaktioner i ledvæske, hvilket er i modsætning til fibroblasterne. Synoviocyterne har – under ikke-inflammatoriske forhold – kraftigere alcian-positivitet end fibroblasterne. Alcian-positivitet kan, som pyroninofili, aftegne cellerne i synoviocytlaget som en tydelig farvet bræmme. Strukturen for det alcian-positive materiale i synoviocyterne har en mere kornet fordeling end den pyroninofile substans.

Kraftig *degeneration af synoviocyterne* synes at være uden betydning for de relative koncentrationer af plasmaproteiner og ledvæskévolumen. Ved TA findes så godt som ikke degeneration af synoviocyterne, men alligevel er der et stort proteinindhold i ledvæsken, der også har stort volumen. De kraftigste degenerative forandringer i synoviocytlaget er set, hvor fibrinaflejringer har infiltreret synoviocytlaget.

Under den degenerative proces ved de inflammatoriske synoviter skønnes alcian-positiviteten at svinde før pyroninofilien.

I det subsynoviale væv udgør *betændelsescellerne* meget iøjnefaldende morfologiske enheder. Inflammationen ved RA er altid domineret af mononukleære betændelsesceller, selv om der kan findes sikker forøgelse af *de polymorfnukleære leukocytter* (PMN). Der er således meget betydelig forskel i intensiteten, hvormed PMN forekommer i synovialvævet og i ledvæsken, idet PMN plejer at være den dominerende celle i ledvæske ved RA.

Rundcellerne i synovialvævet er registreret som vævshistiocytter, lymfocytter og plasmaceller. Rundcellerne kan være lejrede i samlede formationer – denne anordning betegnes *noduli synoviales*. Rundcellerne kan have en diffus udbredelse – denne anordning betegnes *diffus fordeling*. Intens ophobning af rundceller i synovialvævet er i eget patientmateriale så godt som udelukkende observeret ved de inflammatoriske ledlidelser. Noduli synoviales har tendens til at forekomme i tilslutning til kar, og perivaskulær ophobning af histiocytære celleelementer er, efter litteraturen, et tidligt morfologisk tegn på »delayed hypersensitivity«. Der er signifikant afhængighed mellem diffus fordeling af rundceller og proliferation af synoviocytter, og den diffuse fordeling synes at tilhøre en fase med et aktivt inflammationspræg.

Plasmacellerne kan forekomme i meget store mængder i synovialvævet. Det er dog ingen betingelse, at der skal være plasmaceller i synovialmembranen ved RA. Det synes rimeligt at antage, at γ -globulin i ledvæsken ved RA delvis stammer fra plasmacellerne i synovialvævet. I egne vævssnit er observeret et meget karakteristisk træk i forbindelse med plasmacellerne. Det drejer sig om inklusionslegemer, der er stærkt pyroninofile og oftest danner en sammenhængende homogen og amorf masse, der indtager hele cytoplasmaarealet i plasmacellen. Inklusionslegemerne kan ligge frit og uafhængigt af en celle. Den kraftige pyroninofili af inklusionslegemerne tyder på ophobning af ribonukleinsyre, hvilket kan tænkes at stå i forbindelse med plasmacellernes globulinproduktion og herunder antistofproduktion. Plasmacellerne er nærmest knyttet til mere kroniske præg i synovialvævet. Også det subsynoviale væv må anses for at indeholde en latent fase af RES.

Der er påvist *fibrin i synovialvævet* hos ca. $\frac{1}{3}$ af patienterne med inflammatoriske forandringer, men aldrig ved A og TA. Lokalisationen dybt i vævet tyder på en direkte aflejring af fibrin og ikke – som det fra anden side er hævdet – på en overvækst af fibrin, der i begyndelsen var lejret på overfladen af membranen. Fibrin er i udpræget grad knyttet til akutte betændelsesreaktioner i synovialvæv og ledvæske. Fibrin i vævet må anses for at være et flygtigt fænomen, der svinder igen, når et akut attack er forbi.

Til at karakterisere karrene i synovialvævet er benyttet to fænomener. 1. *Karsengen*, hvilket betyder mængden af karlumina. 2. *Karvægstykkelse*, der omfatter vægtykkelse i arteriolerne. Inflammation giver forøgelse af karsengen.

Hovedparten af proteinet og al væsken, der findes i ledhulen, må stamme fra

blodbanen og passere gennem karrene. Der synes dog ikke at ske en ødemdannelse i vævet som forudsætning for øget overgang af væske til ledhulen.

Fortykkelse af karvægge må anses for at stamme fra en anden påvirkning end den, der giver infiltration med betændelsesceller. Ved TA fandtes hyppigere fortykkelse af arteriolevæggene end ved RA. De degenerative forandringer, der kan ses i arteriolevæggene ved RA, kan derimod ikke iagttages ved TA.

Det har været indtrykket, at intensiteten af de farvestoffer, der bruges til påvisning af sure mukopolysakkarider i grundsubstansen, har været mindre ved de inflammatoriske lidelser. *Metakromasi* i synovialvævet har ikke været noget fremtrædende træk, men mere udtalt ved A og TA end ved RA og OA. Der har slet ikke været tendens til øget metakromasi ved den rheumatoide inflammation. Svarende til synoviocytlaget er ikke påvist metakromasi ved farvning med toluidinblåt.

Udpræget og kraftig metakromasi er fundet for granula i *mastcellerne*. Ved OA er ikke påvist mange mastceller (d. v. s. ≥ 7 mastceller pr. synsfelt i forstørrelse $\times 450$). Mange mastceller fandtes hos ca. trediedelen af patienterne med RA og hos ca. halvdelen med TA. Ved RA har der i reglen været mere eller mindre degranulering af de påviste mastceller. Man kan tænke sig, at det ringe antal mastceller ved svær akut inflammation i virkeligheden skyldes en meget voldsom degranulering af et stort antal mastceller, der kun registreres som svage, violette klatter ved farvning med toluidinblåt. Farvning med *alcianblåt* har givet tydelige kontraster mellem forskellige morfologiske enheder i synovialvævet. Synoviocytterne registreres som tydeligt alcian-positive. Også subsynovialt giver alcianblåt smuk farvereaktion, især i tilslutning til karrene. Ved stærkere inflammation aftager alcian-positiviteten. Ved TA findes stærk alcian-positivitet i vævet. Da der ved TA forekommer stort ledvæskevolumen med stort proteinindhold, er det ikke rimeligt at tænke sig, at substansen (»mucin«), der farves med alcianblåt, hæmmer overgang af protein fra blod til ledhule under disse forhold.

Synovialmembranen kan ved RA have en udpræget villøs opbygning. *Villi synoviales* kan være så udtalt, at billedet minder om placentavæv. Villi synoviales synes at være knyttet til lang sygdomsvarighed med tilstedeværelse af kroniske betændelsesceller.

Kapitel 7

Afhængighedsforholdet mellem fænomener i synovialvævet og ledvæsken ved RA

Langt de fleste korrelationskoefficient (KK)-værdier mellem de undersøgte fænomener i ledvæske og synovialvæv er ikke signifikante. Synovialmembranens øje-

blikkelige funktionelle status er ikke af dominerende betydning for de patologiske ændringer i den ledvæske, der samtidig står i ledhulen. Der er dog nogen overensstemmelse mellem betændelsespræget i synovialvæv og i ledvæske, idet der i det store og hele er god *kvalitativ* overensstemmelse mellem akut prægede fænomener i synovialvæv og ledvæske. Det samme gælder for kronisk prægede fænomener. Kæmpecellerne, der er afhængige af sygdomsvarighed, forekommer hyppigere ved mere fredelige tilstande i ledvæsken.

Fibroblastproliferation har en knapt signifikant positiv KK-værdi over for alkaliske fosfataser. I forbindelse med en akut fase i inflammationsprocessen må man regne med, at fibroblasterne producerer en del af de alkaliske fosfataser i ledvæsken.

Granulocytterne i synovialvævet er nært korrelerede til % PMN i ledvæsken. Man må regne med, at alle PMN i ledvæsken stammer fra blodbanen og er trængt gennem synovialvævet. Det største tilbud af granulocytter foreligger, når der er infiltration med fibrin i vævet. Fibrin i vævet forekommer samtidig med høje værdier for % PMN og lave værdier for totale ikke-polymorfnukleære leukocytter (TIP) i ledvæsken. Fibrin i vævet findes hyppigst, når der er stærkt akut præg i ledvæsken. Et andet fænomen, der oplagt er knyttet til en akut fase både i væv og væske, er α -2-globulin. Høje værdier for α -2-globulin forekommer hyppigst, når der både er mange granulocytter i vævet og mange PMN i væsken.

Rundcellerne er stærkere repræsenteret i synovialvævet end i ledvæsken. Rundceller skønnes at repræsentere en kronisk proces.

Der er tendens til, at mange plasmaceller i synovialvævet er forbundet med stort indhold af γ -globulin i ledvæsken. Ved at sammenligne KK-værdier mellem plasmaceller og henholdsvis γ -globulin og α -2-globulin i ledvæsken, findes ret høj positiv (0,28) og ret høj negativ ($\div$ 0,25) KK-værdi.

Der er tendens til, at en stor karseng giver den største mulighed for overgang af væske fra blodbanen til ledhulen. Det største volumen forekommer netop i en fase med stor karseng.

Kapitel 8

Beskrivelse af egne resultater for de behandlede serologiske undersøgelser

For at få indblik i *naturen af AGKT* (antihuman-globulin-konsumptions-testen til påvisning af antinukleære substanser) er undersøgt for AGKT's forhold til LE-celle-testen (hvilket kun kan foretages i LED-materialet), RAT og påvirkeligheden af KS-terapi. AGKT betragtes som en seroreaktion, der giver udtryk for den diffuse påvirkning ved RA. Dette støttes af, at AGKT er forbundet med laboratorieresultater, der kan anses for at repræsentere en universel (diffus) på-

virkning. I modsætning til dette er RAT i højere grad forbundet med lokaliserede kliniske fænomener, såsom noduli rheumatici og affektion af små fingerled.

I LED-materialet findes, at der er stigende hyppighed af positiv LE-celle-test med stigende positivitet for AGKT regnet med prøven som enhed. Dette støtter antagelsen, at AGKT repræsenterer antinukleære faktorer (ANF). Med den enkelte prøve som enhed findes – i LED-materialet – ingen positiv korrelation mellem RAT og AGKT, og man må gå ud fra, at de to seroreaktioner repræsenterer forskellige patologiske substanser.

KS-terapiens indflydelse på AGKT er vurderet både i LED- og RA-materialet. Ved RA er der tendens til, at AGKT-positiviteten hæmmes af KS-terapi. Denne tendens er noget mere udtalt ved LED. Ved LED trykker KS-terapien tilsyneladende AGKT-positiviteten mest, når LE-celle-testen samtidig er negativ.

AGKT-positiviteten er således påvirkelig af KS-terapi ved begge bindevævs-lidelser, men den største påvirkning sker ved den lidelse, der må anses for at have den mest udtalte patologiske omsætning for ANF.

Der er derimod ikke fundet tegn til, at RAT påvirkes af KS-terapi, hverken i RA- eller i LED-materialet. Dette kan også tages til indtægt for, at de to seroreaktioner har forskellige produktionsmekanismer.

I det foreliggende LED-materiale har KS-terapi – alt andet lige – ikke påvirket de resultater, der er opnået med LE-celle-testen.

Kapitel 9

Patogenetiske overvejelser ved RA undersøgt gennem fænomener i ledvæsken

Som udtryk for hvor massiv den rheumatoide påvirkning kan være lokalt, er for ledvæske indført begrebet »antal afvigere« (AA), der er en optælling af, hvor mange af 9 undersøgte ledvæskefænomener, der afviger fra det, der anses for normalt i ledvæsken. Det viser sig, at de to akut prægede inflammationsfænomener – α -2-globulin i ledvæske og % polymorfnukleære leukocyter (PMN) i ledvæske – begge giver høje positive KK-værdier over for AA og derfor skønnes velegnede til bedømmelse af inflammationens styrke. Det samme gælder ledvæskens indhold af total-kvælstof (T-N), der har den højeste KK-værdi over for AA. Koncentrationen af protein i ledvæsken er således det af de undersøgte ledvæskefænomener, der i kvantitativ henseende stærkest giver udtryk for inflammationsprocessen ved RA.

γ -globulinet må anses for at bidrage relativt mest til proteinet i ledvæske, når proteinet forekommer i høj koncentration. γ -globulinet kan tænkes at være delvis lokalt produceret af plasmacellerne i vævet. En særlig god forudsætning for pro-

duktion af γ -globulin i synovialvævet findes hos langvarige sero-positive og langvarige noduli-positive, der har størst plasmacelleintensitet i synovialvævet. I modsætning til forholdet for serum synes der ikke at være tendens til størst indhold af γ -globulin i ledvæske hos de langvarige sygdomstilfælde. α -2-globulinet er knyttet til de faser i inflammationsprocessen, der har akut præg. Der er signifikant positiv korrelation mellem α -2-globulin og % PMN, der decideret er et fænomen, knyttet til akutte processer i inflammationen. Blandt langvarige sero-positive er der tendens til lavt α -2-globulin både i serum og ledvæske. Der er kraftig samhörighed mellem høje værdier for albumin og totale ikke-polymorf-nukleære leukocytter (TIP). Der er endvidere slående forskel mellem % PMN og TIP i forhold til albumin. Høj værdi for TIP kan derfor tydes som udtryk for en neutralisering af det akutte præg i inflammationsprocessen.

T-N er signifikant negativt korreleret med viskositet og signifikant positivt korreleret med ledvæskemængde. En inflammation, der er præget af høj værdi for T-N i ledvæske, vil have tendens til lav viskositet og stor ledvæskemængde.

Hvor det drejer sig om afhængighedsforhold mellem fænomenerne i leddet og karakteristiske kliniske kriteriesymptomer, har der som helhed været mindre tilknytning til patologiske forandringer i ledvæske end i synovialvæv.

Foruden ARA-kriterierne 6, 7 og 8 (henholdsvis noduli rheumatici, røntgenforandringer og sero-positivitet) er indført sygdommens varighed ved bedømmelse af kliniske kriteriesymptomers afhængighed af forandringer i ledvæsken. De mest stabile og *typiske tilfælde af RA* må anses for at foreligge hos patienter, som har været syge i lang tid, og som er oplagt sero- og noduli-positive. Selv efter lang sygdomsvarighed er der ved noduli- og sero-positivitet hyppigt stor ophobning af PMN i ledvæsken. Samtidigt er der stort forbrug af glukose, som udtryk for særlig udtalt aktivitet i inflammationsprocessen. Udviklingen af de kliniske RA-symptomer, der har et kronisk præg, kan tænkes at kræve en aktiv akut præget inflammationsproces for at skride frem.

Ved langvarig RA kan stadig findes et kraftigt akut inflammationspræg i ledvæsken hos de patienter, som er stærkest reumatoidt belastede (noduli- og sero-positive).

Kapitel 10

Patogenetiske overvejelser ved RA undersøgt gennem fænomener i synovialvævet

I dette kapitel er foretaget en vurdering af den funktion, de enkelte fænomener i synovialvævet har under inflammationsprocessen. Der er endvidere særlig lagt vægt på fænomenernes status under forskellige kliniske forhold, som er bedømt gennem ARA-kriterierne 6, 7 og 8.

Synoviocyterne kan anses for at være omnipotente celler, der varetager forskellige funktioner.

Kæmpecelledannelse i synoviocytlaget er mest udtalt efter langvarig sygdom og synes at fremkomme i en aktiv fase, hvor der er proliferation af synoviocyterne.

Når synoviocyterne er anstrengt til degenerationsstadiet, vil evnen til at danne substanser, der farves med alcianblåt, være stærkt aftagende. Alcianfarvning i synoviocyter og subsynovialt påvirkes ensartet af inflammationsprocessen for de to lokalisationer. Proliferation af synoviocyter sker især i en fase, der er domineret af diffus lejring af betændelsesceller subsynovialt.

Fibroblastproliferation kan betragtes som et træk i granulationsvævsdannelse.

Jo længere sygdommen har varet, jo større er infiltrationen med rundceller. Rundcelleophobning i synovialvævet betragtes som tegn på en kronisk proces. Mastcellerne observeres også især i det mere kroniske inflammationsstadium. Granulocyter forekommer som et morfologisk fænomen i granulationsvæv og hyppigst, når den diffuse celleinfiltration dominerer. En akut aktiv betændelsesfase kan forekomme selv efter lang tids sygdom.

Forøgelse af karsengen følger den aktive inflammationsproces. Karvægsfortykkelse er mest udtalt efter lang varighed.

Aflejring af fibrin i vævet skønnes at være knyttet til en fase med et præg, der er så akut, at det ikke afspejler sig i de kliniske forandringer.

Det har vist sig, at flere fænomener i synovialvævet har de mest patologiske værdier blandt de *kortvarige* tilfælde, der mangler ARA-kriteriesymptomerne 6, 7 og 8. Blandt de *langvarige* tilfælde findes de mest patologiske værdier derimod oftest, hvor kriteriesymptomerne er til stede.

Blandt RA-patienter med kort sygdomsvarighed og sero-negativitet er der udpræget større degeneration og pyroninofili af synoviocyter end blandt de sero-positive. *Kortvarige sero-negative* har således et særlig stærkt inflammationspræg i synoviocytlaget. Det samme gælder subsynovialt, hvilket kan ses af resultaterne for betændelsesceller, mastcellernes degranulering og størrelsen af karsengen. Med et begrænset patientmateriale, der er benyttet i kapitel 7, er foretaget beregninger over sero-positivitet uden hensyntagen til sygdommens varighed. Der fandtes også i denne forbindelse tendens til, at *sero-negative* RA-patienter har den største karseng og det største ledvæskevolumen samt størst indhold af total-kvælstof i ledvæsken. Denne tendens er mest udtalt hos de patienter, som var yngst, da sygdommen begyndte. Sero-negative patienter med levealder < 50 år har efter dette tendens til særlig kraftig akut præget inflammatorisk aktivitet.

De *langvarigt syge, som er noduli- og sero-positive* (altså stærkt »rheumatoidt belastede«), har særlig kraftig proliferation af synoviocyterne. Desuden kraftig infiltration med betændelsesceller, der har diffus fordeling. Der kan under disse kliniske omstændigheder stadig være en del granulocyter i vævet som tegn på vedvarende akut blussen i den kroniske proces.

Nodulær ophobning af betændelsesceller skønnes at være mindre karakteri-

stisk end diffus cellefordeling for langvarig rheumatoid belastning. Sero-positivitet er svagt positivt korreleret med diffus cellefordeling og svagt negativt korreleret med noduli synoviales.

Sero-positive og noduli-positive patienter med sygdomsvarighed ≥ 11 år har oftest udtalte inflammatoriske forandringer – både af kronisk og akut karakter i synovialvævet. Denne patientgruppe har som anført også tegn til en kraftig inflammation i ledvæsken. Både bedømt efter synovialvæv og ledvæske har sero- og noduli-positive patienter med lang sygdomsvarighed lokale forandringer, der tillader, at ledaffektionen stadig skrider frem.

Sero-negative patienter, som også vil være noduli-negative, med sygdomsvarighed ≤ 10 år, har kraftig inflammation både i synoviocytlaget og subsynovialt.

Der er således tendens til, at den kraftigste inflammation i synovialvævet forekommer hos kortvarigt syge, som har ringe rheumatoid belastning, og hos langvarigt syge, som har svær rheumatoid belastning.

Den kraftigste lokale inflammationsaktivitet med en blanding af kroniske og akutte træk forekommer hos de patienter, som har været langvarigt syge og er oplagt rheumatoidt belastede.

Kapitel 11

Den diffuse påvirkning ved RA og sammenligningsgruppen LED undersøgt gennem seroreaktioner

I dette kapitel er undersøgt for det diffuse inflammationsprægs forhold til kliniske symptomer. Når andet ikke er nævnt, har man benyttet de maksimale værdier for AGKT og RAT. Det har dog vist sig, at maksimale værdier og gennemsnitsværdier ved bedømmelse blandt patientgrupper i RA-materialet både for AGKT og RAT giver samme bedømmelse af relationen til de kliniske symptomer.

Medens *RAT* især synes at være knyttet til lokaliserede symptomer som noduli rheumatici og affektion af PIP og MCP, er *AGKT* nærmere knyttet til laboratorieundersøgelser, der giver udtryk for diffus påvirkning af organismen. Som nævnt påvirkes de to seroreaktioner forskelligt af KS-terapi.

Seroreaktionen AGKT er benyttet til at vurdere den diffuse vævspåvirkning. En diffus vævspåvirkning er et karakteristisk træk ved LED, der derfor er valgt til sammenligningsgruppe for at kunne vurdere diffus vævspåvirkning ved RA. Den kliniske inddeling af LED er sket efter sygdommens to hyppigste symptomer, ledforandringer og hudforandringer, der betegnes som kardinalsymptomer og inddeler LED-materialet i to grupper.

Hverken ved RA eller ved LED er der fundet afhængighed mellem AGKT og køn. Ved RA skønnes diffus vævspåvirkning at være særlig udtalt hos patienter,

som har en levealder ≤ 40 år ved sygdommens begyndelse. Ved LED er der næppe afhængighed mellem alder ved sygdommens begyndelse og AGKT.

Ved RA er der tendens til lidt højere værdier for AGKT ved sygdomsvarighed ≥ 21 år. Til sammenligning kan nævnes, at der for RAT var ca. 60 % med positiv RAT ved sygdomsvarighed ≤ 1 år. Efter 1 år har ca. 80 % positiv RAT uafhængigt af, hvor længe de har været syge efter 1 års sygdomsvarighed.

Når LED er domineret af ledsymptomer, foreligger ikke sikkert større værdi for RAT. Ved RA forekommer derimod stærk afhængighed mellem RAT og ledaffektionens udbredelse. Den diffuse vævspåvirkning synes at være størst hos LED-patienter, hvor ledsymptomerne dominerer. Affektion af synovialvæv skønnes ved LED at være ensbetydende med svær sygdom, og ledaffektionen ved den oplagt diffuse bindevævssygdom, LED, må betragtes som en manifestation af den diffuse affektion. Derimod er der ved RA ikke afhængighed mellem AGKT og ledaffektionens udbredelse. Ved RA må den lokale ledaffektion anses for at være delvis uafhængig af den diffuse affektion. *Ved RA synes ledaffektion at indtage en mere selvstændig stilling i den patogenetiske mekanisme. Ved LED er ledaffektionen i højere grad udtryk for den diffuse karakter af lidelsen LED.*

Konklusion

RA er en universel bindevævssygdom, men den lokale affektion i leddene er dominerende. Langvarige tilfælde med udpræget rheumatoid belastning (sero- og noduli-positive) har ofte tegn på vedholdende aktiv inflammation, der både kan have akut og kronisk karakter, i den lokale ledaffektion. Under forhold, hvor RA har stærk klinisk belastning, med karakteristiske kriteriesymptomer, findes der oftest mikro-patologiske forandringer, som tillader ledsygdommen at skride frem.

Summary

Survey of chapters

Chapter 1.	Patient Materials, Symptoms Used as Criteria, and Approach to Pathogenetic Problems	
Chapter 2.	Technique and Experiments	} Phenomena in Synovial Fluid
Chapter 5.	Distribution and Pathogenetic Features	
Chapter 9.	RA-clinic and Pathogenesis	
Chapter 3.	Technique and Experiments	} Phenomena in Synovial Tissue
Chapter 6.	Distribution and Pathogenetic Features	
Chapter 10.	RA-clinic and Pathogenesis	
Chapter 4.	Technique and Experiments	} Diffuse Affection Expressed in AGKT
Chapter 8.	Distribution and Pathogenetic Features	
Chapter 11.	RA-clinic and Pathogenesis	
Chapter 7.	Interdependence between Phenomena in Synovial Tissue and Synovial Fluid Taken Simultaneously.	

Chapter 1

Rheumatoid Arthritis and Groups of Comparison

Chapter 1 deals with the delimitation of rheumatoid arthritis (RA) and the groups of comparison, namely oligoarticular arthritis (OA), traumatic arthritis (TA), arthrosis (A), and lupus erythematosus disseminatus (LED). A detailed account is given of the diagnostic criteria in RA. Illustrations of the pathogenetic approach to the problems are based on studies of the literature. In the present study, objective changes in the joints (affection of either proximal interphalangeal joints (PIP), metacarpophalangeal joints (MCP), wrists, or forefeet) have been required instead of the American Rheumatism Association (ARA)-criteria 1-5. Further, with the exception of a few cases, all RA-patients in the present study have presented at least one of the criteria 6-10. The study material is regarded as consisting of patients with classical disease.

Affection of the knee joints is not considered a special feature of RA. The

affection is not associated with rheumatoid nodules, X-ray changes (which are almost invariably judged by the condition of the finger joints), or sero-positivity, such as is the case in PIP, MCP, wrists, and forefeet.

From the literature it appears that correlations have seldom been demonstrable between micro-pathological changes in the local joint affection and clinical symptoms. However, it should be noted that the number of studies dealing with correlations of this nature is very limited.

Chapters 2, 3, and 4

Technique and Experiments Relating to the Micro-pathological Phenomena

In Chapters 2, 3, and 4 mention is made of the micro-pathological phenomena as well as the technique used in the investigation of these phenomena. An account is given of the phenomena found in synovial tissue and synovial fluid as well as of AGKT (antihuman globulin consumption test, which in the present study is used for the demonstration of antinuclear substances). Moreover, a brief mention is made of L.E. cell test and RAT (rheumatoid arthritis test for the demonstration of rheumatoid factor). In connection with the technique applied to the micro-pathological phenomena, experiments have been carried out, among other things to ensure that the methods used give optimal results.

Chapter 2 deals with the relationship between relative viscosity and mucin-hexosamine. In a supplementary investigation in RA-patients, the mucin in the synovial fluid was precipitated by means of 1% acetic acid. The concentration of mucin-hexosamine has been reproduced in a coordinate system and related to the logarithm of the relative viscosity. The resulting diagram suggests that the relative viscosity can be regarded as representative of mucin-hexosamine.

Chapter 5

Distribution of the Phenomena Occurring in Synovial Fluid

The acute reduction in *relative viscosity* usually occurring in RA is not a feature specific to this disease. Also in the inflammatory disease OA as well as in TA, the aetiology of which is of a different nature, the relative viscosity is markedly reduced.

A common feature of untreated RA is the great number of *inflammatory cells* in the synovial fluid. Most of these cells are polynuclear leucocytes (PMN). In TA as well as in A the percentual values of PMN in synovial fluid were sig-

nificantly lower than in OA and RA. PMN in synovial fluid was less marked in OA than in RA. Although RA is considered a universal connective tissue disease, the local affection of the joints must nevertheless be regarded as the dominant feature of the disease. Thus there seems to be no connection between the inflammatory cells of the synovial fluid and in the peripheral blood.

Also in respect of *total nitrogen* (T-N) was there no reliable interdependence between the protein content locally (in the synovial fluid) and universally (in the blood). No difference was found between the protein content in the blood in RA, OA, and A. It must be assumed that the protein content in the blood is not simply reflected in the synovial fluid, but that local processes determine the amount of protein in the synovial fluid. A high concentration of protein in the synovial fluid is not specific to the inflammatory process. In TA the value of T-N was also high in the synovial fluid, although in TA there were no characteristic signs of inflammation, neither in synovial fluid nor in synovial tissue. A significant positive correlation was found between T-N and amount of synovial fluid in RA. As in TA the values for T-N as well as for amount of synovial fluid were high, but without signs of inflammation, it might be assumed that the protein content of the synovial fluid is a factor affecting the amount of synovial fluid.

In RA there is thus no interdependence between the often highly pathological values relating to T-N and inflammatory cells in synovial fluid on the one hand and the values of these phenomena in peripheral blood on the other.

In respect of all three *protein fractions*, albumin, α -2-globulin, and γ -globulin, the permeability in the synovial membrane is assumed to be higher in RA than in A. In RA the relationship between the concentration of γ -globulin in synovial fluid and in serum was greater than that of albumin, whereas the reverse was the case in A. This finding supports the assumption that a local production of γ -globulin in the synovial membrane takes place in RA.

The values of *glucose* in the blood were the same in RA and A, but in synovial fluid the value fell in RA, whereas it was increased in A.

The difference between *alkaline phosphatases* in blood and synovial fluid was neutralized in the inflammatory joint diseases.

The existence of *hexosamine-containing substances* in synovial fluid was investigated. In respect of glucoprotein there was a marked flow from blood to synovial fluid in RA, and this flow was affected by corticosteroid therapy (CS-therapy) intra-articularly. The mucin content was strongly reduced in RA. However, reduced mucin content was also found in simple dilution, as seen in a section material with oedemata of the legs. CS-therapy intra-articularly caused a considerable increase of the mucin content in the RA-patients.

Repeated investigations of phenomena in synovial fluid were performed in the same patient as well as in different patients in the RA material. In respect of total number of white blood corpuscles and total number of PMN it was

found that the variation between the patients is greater than in the individual patients. Presence of the mentioned signs of acute inflammation in the knee joints in RA has been assumed to be a valuable guide in the differentiation of the patient material. A similar differentiation has been based on the glucose content in the synovial fluid.

Chapter 6

Distribution of the Phenomena Occurring in Synovial Tissue

In RA pronounced histological changes may occur in synovial tissue. It is, however, difficult to point out definite phenomena characteristic of RA. The pathological changes in RA must rather be regarded as reactions to inflammation in general.

The present investigations revealed several phenomena in the *synoviocytes*, which have only been sporadically mentioned by other authors. *Giant cells* were demonstrated, i.e. large polynuclear cells located in the synoviocytal layer. The giant cells are PAS-positive like the interfaces between the individual synoviocytes. The formation of the giant cells is assumed to be expressive of synoviocytic ability of phagocytosis. This phagocytosis is probably directed against residues of other synoviocytes. This ability supports the justification of viewing the synovial membrane as participating in the reticulo-endothelial system (RES). Another striking feature was strong *pyroninophilia of the synoviocytes*. The pyroninophilic synoviocytal layer forms a distinct red cell border markedly contrasting with the sub-synovial cells. Enlargement $\times 1000$ shows that the pyroninophile substance in the cytoplasm has a structural arrangement resembling cotton wool. In the plasma cells, the second pyroninophile cell type of the synovial tissue, the structure of the pyroninophile substance is of a closer construction. Pyroninophilia in the synoviocytes must be regarded as expressive of a function similar to that of the plasma cells, and this may also indicate an affinity between the synoviocytes and RES.

In the inflammatory arthritides there may be strong *proliferation of the synoviocytes*. At the same time microvilli can be seen, formed by cell strands of synoviocytes, jutting out from the surface of the membrane. Several features indicate a close relationship between synoviocytes and *fibroblasts*, both of which are mesenchymal cells. However, there seems to be a functional difference between the two types of cells. The synoviocytes are assumed to be members of RES, but are without correlation to reactions marked by acute inflammation in synovial fluid, which contrasts with the findings in the fibroblasts. In non-inflammatory conditions, the synoviocytes have stronger alcian-positivity than the fibroblasts. Like pyroninophilia, alcian-positivity can delineate the cells of the synoviocytal

layer so as to form a strongly stained border. The structure of the alcian-positive material in the synoviocytes has a more granular distribution than the pyroninophilic substance.

Strong *degeneration of the synoviocytes* seems to be of no significance for the relative concentrations of plasma proteins and synovial fluid volume. In TA there is hardly any degeneration of the synoviocytes, but nevertheless there is a large protein content in synovial fluid, which has also a large volume. The greatest degenerative changes in the synoviocytal layer were seen where fibrin deposits had caused infiltrations of the synoviocytal layer.

During the degenerative process in the inflammatory synovites, alcian-positivity seems to subside before pyroninophilia.

In the subsynovial tissue *the inflammatory cells* constitute distinct morphological units. Inflammation in RA is always dominated by mononuclear inflammatory cells, even in cases where the number of *polymorphonuclear leucocytes* (PMN) may be definitely increased. Thus there is a significant difference in the intensity with which PMN occur in synovial tissue and in synovial fluid, PMN usually being the dominant cell in synovial fluid in RA.

Round cells in synovial tissue are registered as tissue histiocytes, lymphocytes, and plasma cells. The round cells may be lying in close formations, referred to as *noduli synoviales*. Their arrangement may also be diffuse, in which case it is called *diffuse distribution*. In the present patient material, intense accumulation of round cells in synovial tissue has almost exclusively been observed in inflammatory diseases of the joints. Noduli synoviales tend to occur in connection with vessels, and, according to the literature, perivascular accumulation of histiocytic cell elements is an early morphological sign of »delayed hypersensitivity«. There is significant interdependence between diffuse distribution of round cells and proliferation of synoviocytes, and the diffuse distribution seems to belong to a phase characterized by active inflammation.

The *plasma cells* may occur in very large amounts in synovial tissue. However, in RA, the presence of plasma cells in synovial membrane is no absolute condition. It would seem reasonable to assume that γ -globulin in synovial fluid in RA partly originates from the plasma cells in synovial tissue. In the author's own tissue sections inclusion bodies were observed to be a characteristic feature in connection with the plasma cells. These bodies are strongly pyroninophilic and often form a coherent, homogeneous and amorphous mass, occupying the whole cytoplasmic area of the plasma cell. The inclusion bodies may lie freely and independent of a cell. The strong pyroninophilia of the inclusion bodies suggests accumulation of ribonucleic acid, which might conceivably be due to the globulin production, including antibody production, which takes place in the plasma cells. The plasma cells are most closely connected with the more chronic features of synovial tissue. Also the subsynovial tissue must be assumed to contain a latent phase of RES.

Fibrin in synovial tissue has been demonstrated in about one third of the patients with inflammatory changes, but never in A and TA. A deep localisation in the tissue suggests a direct deposit of fibrin, and contrary to what has been maintained from other quarters, does not indicate an overgrowth of fibrin originally deposited on the surface of the membrane. Fibrin is to a high degree associated with acute inflammatory reactions in synovial tissue and synovial fluid. Fibrin in tissue must be considered a transient phenomenon, which subsides when an acute attack is over.

In order to characterize the vessels of synovial tissue, two phenomena have been used. 1. *The vascular bed*, i.e. the amount of vascular lumina 2. *The thickness of the vascular walls*, including the walls of the arterioles. Inflammation causes an increased area of the vascular bed.

The greater part of the protein and all the fluid found in the joint cavity must originate from the blood stream and pass through the vessels. However, formation of oedema in tissue does not seem to be a condition of more fluid passing into the joint cavity.

Increased thickness of the vascular walls must be assumed to originate from an influence different from that causing infiltration with inflammatory cells. In TA, thickening of the arteriolar walls was found to be more frequent than in RA. Conversely, the degenerative changes seen in the arteriolar walls in RA could not be observed in TA.

The impression gained from the present investigations was that the intensity of the stains used for the demonstration of acid mucopolysaccharides in the basic substance was less pronounced in the inflammatory diseases. *Metachromasia* in synovial tissue was no characteristic feature, but nevertheless more pronounced in A and TA than in RA and OA. There was no tendency whatsoever to increased metachromasia in the rheumatoid inflammation. Corresponding to the synoviocytal layer, no metachromasia was demonstrated by staining with toluidin blue.

Pronounced and strong metachromasia was found for the granules of the *mast cells*. In OA »a great number of mast cells« (i.e. ≥ 7 mast cells per visual field enlarged $\times 450$) could not be demonstrated. »A great number of mast cells« was found in about one third of the patients with RA and in about half the number of patients with TA. In RA there was usually more or less pronounced degranulation of the mast cells demonstrated. It is conceivable that the low number of mast cells in severe acute inflammation is in fact due to intense degranulation of a large number of mast cells, which are only registered as weak, purple stains following staining with toluidin blue. Staining with *alcian blue* gave distinct contrasts between different morphological units in synovial tissue. The synoviocytes were registered as distinctly alcian-positive. Also in the subsynovial layer alcian blue gives a beautiful reaction, particularly in connection with the vessels. In strong inflammation the alcian-positivity decreases. In TA there is strong alcian positivity

in the tissue. As in TA there is a large volume of synovial fluid with a high protein content, it is not reasonable to assume that the substance («mucin») which is stainable with alcian blue, inhibits the passage of protein from blood to the synovial cavity in these circumstances.

In RA synovial membrane occasionally has a marked villous appearance. *Villi synoviales* may be so pronounced that the picture resembles placenta tissue. *Villi synoviales* seem to be associated with prolonged disease with the presence of chronic inflammatory cells.

Chapter 7

Interdependence between the Phenomena in Synovial Tissue and Synovial Fluid in RA

By far the majority of the correlation coefficient (KK)-values found when correlating the phenomena in synovial fluid and in synovial tissue are not significant. The immediate functional status of the synovial membrane is not of predominant importance to the pathological changes in the synovial fluid present in the joint cavity at the same time. However, there is some agreement between the marks of inflammation found in synovial tissue and in synovial fluid, since, *qualitatively*, the acute phenomena of these two localisations are more or less the same. This also applies to the phenomena marked by chronic features. The giant cells, the presence of which depends on the duration of the illness, occur more frequently in more harmless conditions in synovial fluid.

Proliferation of the fibroblasts shows a hardly significant positive KK-value for alkaline phosphatases. In connection with an acute phase of the inflammatory process, it must be assumed that the fibroblasts produce a certain amount of the alkaline phosphatases in synovial fluid.

The amount of granulocytes in synovial tissue is in close correlation with the % PMN in synovial fluid. Presumably all PMN of synovial fluid are derived from the blood stream and have entered through the synovial tissue. The greatest increase in the amount of granulocytes occurs when synovial tissue shows infiltration with fibrin. Fibrin in tissue occurs in connection with high values for % PMN and low values for total non-polymorphonuclear leucocytes (TNP) in synovial fluid. Fibrin in tissue is most frequent when synovial fluid shows highly acute features. Another phenomenon, which is obviously associated with an acute phase in tissue as well as in fluid, is α -2-globulin. High values for α -2-globulin occur most frequently in cases of many granulocytes in tissue and many PMN in fluid.

The round cells are more strongly represented in synovial tissue than in synovial fluid. The round cells are assumed to represent a chronic phase.

The presence of many plasma cells in synovial tissue tends to be associated with

a large content of γ -globulin in synovial fluid. A comparison between KK-values of plasma cells and γ -globulin and α -2-globulin, respectively, in synovial fluid, shows a rather high positive (0.28) and a rather high negative (-0.25) KK-value.

A large vascular bed tends to increase the possibility of fluid passing from the blood stream to the joint cavity. The biggest volume does in fact occur during a phase with a large vascular bed.

Chapter 8

Own Results of Serological Investigations

In order to understand *the nature of AGKT* (antihuman globulin consumption test for the demonstration of antinuclear substances), AGKT was related to the L.E. cell test (which can only be performed in the LED-material) and to RAT, and its susceptibility to CS-therapy was examined. AGKT is regarded as a seroreaction expressing the diffuse affection taking place in RA. This assumption is supported by the fact that AGKT is connected with laboratory findings, which can be regarded as representing universal (diffuse) affection. Conversely, RAT is characterized by localized clinical phenomena, such as noduli rheumatici and affection of the finger joints.

The LED-material showed increasing frequency of positive L.E. cell test with increasing positivity for AGKT, if all samples are taken into account. This supports the assumption that AGKT represents antinuclear factors (ANF). When using results for all samples per patient, the LED-material showed no positive correlation between RAT and AGKT, and it must be assumed that the two seroreactions represent different pathological substances.

The effect of CS-therapy on AGKT has been evaluated in the LED- as well as in the RA-material. In RA there is a tendency to AGKT-positivity being inhibited by CS-therapy. This tendency is somewhat more pronounced in LED. In LED, CS-therapy seems to have the greatest inhibitory effect on the AGKT-positivity when the L.E. test is negative.

Thus, the AGKT-positivity can be influenced by CS-therapy in both of these diseases of the connective tissue. However, the greater effect is seen in the disease which must be assumed to have the most pronounced pathological conversion of ANF.

On the other hand, there were no signs of RAT being affected by CS-therapy, neither in the RA- nor in the LED-material. This must support the assumption that the two seroreactions have different mechanisms of production.

In the present LED-material, CS-therapy, other things being equal, did not affect the results obtained with the L.E. cell test.

Chapter 9

Pathogenetic Considerations Following Investigations of Phenomena in Synovial Fluid in RA

In order to express the massiveness of the rheumatoid affection locally, the term »number of deviating cases« (NDC) has been introduced. This shows how many of the 9 investigated phenomena in synovial fluid deviate from what is considered normal. It appeared that the two phenomena marked by acute inflammation, namely α -2-globulin in synovial fluid and % polymorphonuclear leucocytes (PMN) in synovial fluid, both give high positive KK-values when correlated with NDC, and therefore must be assumed to be suitable for the determination of the degree of inflammation. The same applies to the content of total nitrogen (T-N) in synovial fluid, which has the highest KK-values when correlated with NDC. The concentration of protein in synovial fluid is therefore the phenomenon which, among the 9 phenomena investigated, is most expressive of the quantitative inflammatory process in RA.

γ -globulin must be considered to give the greatest contribution to the protein in synovial fluid when the protein occurs in high concentration. It is conceivable that some of the γ -globulin is produced locally by the plasma cells in the tissue. The production of γ -globulin in synovial tissue is greatly favoured in prolonged sero-positive and noduli-positive cases, where the plasma cell intensity in synovial tissue is most pronounced. In contradistinction to what was found in serum, there seems to be no tendency to the prolonged cases of disease having the highest content of γ -globulin in synovial fluid. α -2-globulin is associated with those phases of the inflammatory process which show acute features. There is significant positive correlation between α -2-globulin and % PMN, and this phenomenon is decidedly associated with acute processes of the inflammation. In prolonged sero-positive cases there is a tendency to a low content of α -2-globulin in serum as well as in synovial fluid. There is a strong correlation between high values for albumin and total non-polymorphonuclear leucocytes (TNP). Moreover, there is a striking difference between % PMN and TNP in relation to albumin. High TNP value can therefore be taken as an expression of a neutralization of the acute feature of the inflammatory process.

T-N shows significantly negative correlation with viscosity, and a significantly positive one if correlated with amount of synovial fluid. Inflammation marked by high values for T-N in synovial fluid will tend to show low viscosity and large amount of synovial fluid.

Concerning the interdependence between the phenomena of the joint and clinical symptoms used as criteria, the pathological changes were on the whole less pronounced in synovial fluid than in synovial tissue.

In addition to the ARA-criteria 6, 7 and 8 (noduli rheumatici, X-ray

changes, and sero-positivity, respectively), the duration of the disease was introduced in the determination of the interdependence between clinical criteria symptoms and changes in synovial fluid. The most stable and *typical cases of RA* must be assumed to be found in patients with prolonged illness showing pronounced sero- and noduli-positivity. Even in cases of prolonged disease there is in noduli- and sero-positivity frequently pronounced accumulation of PMN in synovial fluid. At the same time there is a large consumption of glucose, which is expressive of particularly pronounced activity of the inflammatory process. The development of the clinical RA-symptoms with chronic features might conceivably require a process marked by active acute inflammation in order to progress.

In prolonged RA the synovial fluid can still be marked by strong acute inflammation in those patients who are most severely affected (noduli- and sero-positive).

Chapter 10

Pathogenetic Considerations Following Investigations of Phenomena in Synovial Tissue in RA

This chapter deals with an evaluation of the function of the individual phenomena in synovial tissue during the inflammatory process. Moreover, particular attention has been paid to the status of the phenomena in the different clinical conditions, evaluated through the ARA-criteria 6, 7 and 8.

The synoviocytes must be assumed to be omnipotent cells, performing functions of a varying nature.

The formation of giant cells in the synoviocytal layer is most pronounced after prolonged disease, and their formation seems to occur during an active phase showing proliferation of the synoviocytes.

When the synoviocytes have been exhausted to the point of degeneration, their ability to form substances stainable with alcian blue will greatly decrease. Alcian staining in synoviocytes and in the subsynovial layer is equally affected by the inflammatory process in the two regions. Proliferation of synoviocytes is particularly pronounced during a phase dominated by diffuse deposits of inflammatory cells in the subsynovial layer.

Proliferation of fibroblasts can be regarded as a feature of the formation of granular tissue.

Infiltration with round cells increases with the duration of the disease. Accumulation of round cells in synovial tissue is regarded as a sign of a chronic process. Also the mast cells are in particular evidence at the more chronic inflammatory

stage. Granulocytes occur as a morphological phenomenon in granulation tissue, and are in greatest evidence where diffuse cell infiltration is a dominant feature. An acute active inflammation phase may occur, even after prolonged disease.

Increase of the vascular bed follows the active inflammatory process. Thickening of the vascular walls is most pronounced in cases of prolonged inflammation.

Deposits of fibrin in the tissue are assumed to be associated with a phase which is so acute as not to be reflected in the clinical changes.

It has been found that several phenomena in synovial tissue show the highest pathological values in those cases of *short duration* where the ARA-criteria symptoms 6, 7 and 8 are absent. Conversely, among the *prolonged* cases the highest pathological values are most frequently found where these criteria symptoms are present.

Among the RA-patients with disease of short duration and sero-negativity, there is significantly greater degeneration and pyroninophilia of synoviocytes than among the sero-positive cases. *Sero-negative cases of short duration* are thus particularly marked by inflammation in the synoviocytal layer. The same applies to the subsynovial layer, which can be seen from the results found in inflammatory cells, degranulation of mast cells, and the size of the vascular bed. With a limited patient material, as described in Chapter 7, an evaluation has been made of the sero-positivity without regard to the duration of the disease. Also in this connection *sero-negative* RA-patients tended to have the largest vascular bed and the greatest volume of synovial fluid as well as the highest content of total nitrogen in synovial fluid. This tendency is most pronounced in the youngest patients, reckoned from the onset of the disease. Accordingly, sero-negative patients < 50 years of age tend to display particularly pronounced inflammatory activity.

Prolonged cases showing noduli- and sero-positivity (i.e. cases of severe »rheumatoid taint«) have particularly strong proliferation of the synoviocytes. In addition, there is strong infiltration with inflammatory cells with diffuse distribution. In these clinical circumstances there may still be some granulocytes in the tissue as a sign of persistent acute inflammation during the chronic process.

Nodular accumulation of inflammatory cells is assumed to be less characteristic than diffuse cell distribution in prolonged severe rheumatoid cases. Sero-positivity is slightly positive in correlation with diffuse cell distribution, and slightly negative in correlation with noduli synoviales.

Sero-positive and noduli-positive patients with a duration of the disease ≥ 11 years usually show pronounced inflammatory changes, both of a chronic and an acute nature in synovial tissue. As already indicated, these patients also show signs of strong inflammation in synovial fluid. Judged by synovial tissue as well as by synovial fluid, sero- and noduli-positive patients with prolonged disease show local changes facilitating progressive affection of the joints.

Sero-negative patients, who will also be noduli-negative, with a duration of

the disease of ≤ 10 years have strong inflammation both of the synoviocytal and of the subsynovial layer.

Thus, the strongest inflammation in synovial tissue tends to occur in cases of short duration with slight rheumatoid taint, and in cases of prolonged duration with severe rheumatoid taint.

The strongest local inflammatory activity showing a mixture of chronic and acute features occurs in patients with prolonged disease and severe rheumatoid taint.

Chapter 11

Examination of the Diffuse Affection in RA and in the Comparison Group LED Based on Seroreactions

This chapter deals with the examinations of the features of diffuse inflammation as related to the clinical symptoms. Unless other values are specifically mentioned, the maximal values for AGKT and RAT have been used. However, it has been found that both for AGKT and RAT the maximum values and the average values obtained in the determination of patient groups in the RA-material show the same relation to the clinical symptoms.

Whereas *RAT* seems to be particularly associated with local symptoms such as noduli rheumatici and affection of PIP and MCP, *AGKT* is more closely associated with laboratory findings showing diffuse affection of the organism. As already mentioned, the two seroreactions are differently affected by CS-therapy.

The seroreaction AGKT is used for an evaluation of the diffuse affection of tissue. Diffuse tissue affection is a characteristic feature of LED, which has therefore been used as a group of comparison in order to evaluate diffuse tissue affection in RA. The clinical classification of LED has been based on the two most frequent symptoms of the disease, viz. joint- and skin changes, also named cardinal symptoms, which divide the LED-material into two groups. \

Neither in RA nor in LED is there any interdependence between AGKT and sex. In RA diffuse affection of tissue is considered particularly pronounced in patients ≤ 40 years of age at the onset of the disease. In LED there is probably no interdependence between age at the onset of the disease on the one hand and AGKT on the other.

In RA there is a tendency to slightly higher values for AGKT if the duration of the disease is ≥ 21 years. For purposes of comparison it should be mentioned that in RAT about 60 % showed positive RAT at durations of the disease ≤ 1 year. After 1 year about 80 % showed positive RAT, irrespective of the duration of the disease after the first year.

In cases where LED is dominated by joint symptoms, the RAT values are not

reliably increased. In RA, on the other hand, there is marked interdependence between RAT and the extent of the joint affection. The diffuse tissue affection seems to be strongest in LED-patients, where the joint symptoms dominate. In LED, affection of synovial tissue is assumed to be a reliable sign of severe disease, and joint affection in LED, which is a disease marked by diffuse affection of connective tissue, must be regarded as a manifestation of the diffuse affection. Conversely, in RA there is no interdependence between AGKT and the extent of the joint affection. In RA the local joint affection must be assumed to be to some extent independent of the diffuse affection. *In RA the joint affection seems to occupy a more independent position in the pathogenetic mechanism. In LED the joint affection is to a higher degree expressive of the diffuse character of the disease.*

Conclusion

RA is a universal disease of the connective tissue, but the local affection of the joints is the dominant feature. Prolonged cases with pronounced rheumatoid taint (sero- and noduli-positive) often show signs of persistent active inflammation, which may be of an acute as well as of a chronic nature, in the local joint affection. In conditions where RA shows severe affection with characteristic criteria symptoms, there are often micropathological changes allowing the disease of the joints to progress.

Referencer

- Acheson, R. M.: 10. The American Rheumatism Association Criteria. *Milbank Mem. Found. Quart.* 1965, **43**: 127–132. (35).
- Adam, W. S.: Fine structure of synovial membrane: Phagocytosis of colloidal carbon from the joint cavity. *Lab. Invest.* 1966, **15**: 680–691. (150, 157, 162).
- Ahlström, S., P. O. Gedda & H. Hedberg: Disappearance of radioactive serum albumin from joints in rheumatoid arthritis. *Acta rheum. scand.* 1956, **2**: 129–136. (128).
- Akers, W. A. & D. A. Miller: Rheumatoid nodules in adult without rheumatoid arthritis. *Arch. Derm., Chicago* 1966, **93**: 428–431. (51).
- Alexander, W. R. M., Joan M. Bremner & J. J. R. Duthie: Incidence of the anti-nuclear factor in human sera. *Ann. rheum. Dis.* 1960, **19**: 338–350. (183, tabel 97).
- Allfrey, V. G.: Amino acid incorporation by isolated thymus nuclei. I. The role of desoxyribonucleic acid in protein synthesis. *Proc. nat. Acad. Sci. (U.S.)* 1954, **40**: 881–885. (114).
- Allison, N. & G. K. Coonse: Synovectomy in chronic arthritis. *Arch. Surg.* 1929, **18**: 824–840. (26, 27, 145, 146).
- Altshuler, C. H. & D. M. Angevine: Histochemical studies on the pathogenesis of fibrinoid. *Amer. J. Path.* 1949, **25**: 1061–1077. (158, 166).
- American Rheumatism Association, a committee of (Ropes, Marian W.): Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis – 1958 revision. *Ann. rheum. Dis.* 1959, **18**: 49–53. (21, 35).
- Anderson, J. R., K. G. Gray, J. S. Beck, W. W. Buchanan & A. J. McElhinney: Precipitating auto-antibodies in the connective tissue diseases. *Ann. rheum. Dis.* 1962, **21**: 360–369. (273).
- Asboe-Hansen, G.: A survey of the normal and pathological occurrence of mucinous substances and mast cells in the dermal connective tissue in man. *Acta dermat.-vener.* 1950 a, **30**: 338–347. (103).
- Asboe-Hansen, G.: The origin of synovial mucin. Ehrlich's mast cell – a secretory element of the connective tissue. *Ann. rheum. Dis.* 1950 b, **9**: 149–157. (102, 165, 166).
- Asboe-Hansen, G.: *Om bindevævs mucinøse substanser*. København: Rosenkilde & Bagger 1951. (102).
- Asboe-Hansen, G.: Endocrine control of connective tissue. *Amer. J. Med.* 1959, **26**: 470–484. (102).
- Asboe-Hansen, G.: Panel discussion. In: L. C. Mills & J. H. Moyer (eds.): *Inflammation and diseases of connective tissue*. Philadelphia & London: W. B. Saunders 1961, pp. 27–31. (171).
- Aschoff, L.: The rheumatic nodules in the heart. *Ann. rheum. Dis.* 1939, **1**: 161–166. (29).
- Baggenstoss, A. H. & E. F. Rosenberg: Visceral lesions associated with chronic infectious (rheumatoid) arthritis. *Arch. Path.* 1943, **35**: 503–516. (42).
- Baker, B. L. & G. D. Abrams: The physiology of connective tissue. *Annu. Rev. Physiol.* 1955, **17**: 61–78. (24, 30, 168).

- Balazs, E. A.: Physical chemistry of hyaluronic acid. *Fed. Proc.* 1958, **17**: 1086–1093. (79).
- Ball, J.: Sheep cell agglutination test for rheumatoid arthritis. A clinico-pathological study. *Ann. rheum. Dis.* 1952, **11**: 97–111. (41).
- Ball, J., J. A. Chapman & K. D. Muirden: The uptake of iron in rabbit synovial tissue following intra-articular injection of iron dextran. *J. Cell. Biol.* 1964, **22**: 351–364. (150).
- Barker, S. A., S. H. I. Bayyuk, J. S. Brimacombe, C. F. Hawkins & M. Stacey: The structure of the hyaluronic acid component of synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Clin. chim. Acta* 1964, **9**: 339–343. (129).
- Barland, P., A. B. Novikoff & D. Hamerman: Electron microscopy of the human synovial membrane. *J. Cell. Biol.* 1962, **14**: 207–220. (100).
- Barland, P., A. B. Novikoff & D. Hamerman: Fine structure and cytochemistry of the rheumatoid synovial membrane, with special reference to lysosomes. *Amer. J. Path.* 1964, **44**: 853–866. (103, 146).
- Barnhart, Marion I., Jeanne M. Riddle, G. B. Bluhm & Clotilde Quintana: Fibrin promotion and lysis in arthritic joints. *Ann. rheum. Dis.* 1967, **26**: 206–218. (23).
- Bauer, W., Marian W. Ropes & H. Wayne: The physiology of articular structures. *Physiol. Rev.* 1940, **20**: 272–312. (25, 96, 124, 131).
- Bauer, W., C. L. Short & G. A. Bennett: The manner of removal of proteins from normal joints. *J. exp. Med.* 1933, **57**: 419–433. (105, 136).
- Baugh, C. W., P. M. Kirol & Marie V. Sachs: Demonstration and titration of anti-nuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Canad. med. Ass. J.* 1960, **83**: 571–580. (114, 121, 122, 123, 184, tabel 97).
- Baum, J. & M. Ziff: Use of the hypospray jet injector for intra-articular injection. *Ann. rheum. Dis.* 1967, **26**: 143–145. (31).
- Beck, J. S., J. R. Anderson, A. J. McElhinney & N. R. Rowell: Antinucleolar antibodies. *Lancet* 1962, **2**: 575–577. (184).
- Beck, J. S. & N. R. Rowell: Discoid lupus erythematosus. A study of the clinical features and biochemical and serological abnormalities in 120 patients with observations on the relationship of this disease to systemic lupus erythematosus. *Quart. J. Med.* 1966, **35**: 119–136. (tabel 97).
- Bencze, G. & L. Lakatos: Relationship of systemic lupus erythematosus to rheumatoid arthritis, discoid lupus erythematosus, and Sjögren's syndrome. A clinical study. *Ann. rheum. Dis.* 1963, **22**: 273–275. (60).
- Bennett, J. C. & H. L. Holley: Intradermal skin test in systemic lupus erythematosus. *Arthr. and Rheum.* 1960, **3**: 431. (194).
- Bensley, Sylvia H.: Histological studies of the reactions of cells and intercellular substances of loose connective tissue to the spreading factor of testicular extracts. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1950, **52**: 983–988. (102, 166).
- Bick, E. M.: Surgical pathology of synovial tissue. *J. Bone Jt Surg.* 1930, **12**: 33–44. (24, 68, 97, 146, 170).
- Bierring, W. L.: Intermittent hydrarthrosis. *J. amer. med. Ass.* 1921, **77**: 785–789. (44).
- Bilka, P. J. & N. L. Gault: Intra-articular steroid therapy. Comparative efficiency of 6-methyl-prednisolone acetate in cases of rheumatoid arthritis. *Postgrad. Med.* 1959, **26**: 726–728. (32).
- Bing, J., Astrid Fagraeus & B. Thorell: Studies on nucleic acid metabolism in plasma cells. *Acta physiol. scand.* 1945, **10**: 282–294. (107).
- Bland, J. H. & Estelle W. Brown: Seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Ann. intern. Med.* 1964, **60**: 88–94. (53).
- Blix, G.: The determination of hexosamines according to Elson and Morgan. *Acta chem. scand.* 1948, **2**: 467–473. (86).

- Bluhm, G. B., Jeanne M. Riddle & Marion I. Barnhart: Significance of fibrin and other particulates in rheumatoid joint inflammation. *Henry Ford Hosp. Med. Bull.* 1966, **14**: 119–130. (25, 159).
- Boas, N. F.: Method for the determination of hexosamines in tissues. *J. biol. Chem.* 1953, **204**: 553–563. (84, 85, 86).
- Boas, N. F.: Effects of hormones on connective tissue and mucoproteins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1959, **72**: 1045–1053. (77).
- Boas, N. F. & L. J. Soffer: The effect of adrenocorticotrophic hormone and cortisone on the serum hexosamine level in acute disseminated lupus erythematosus. *J. clin. Endocrin.* 1951, **11**: 39–45. (183).
- Bole, G. G.: Synovial fluid lipids in normal individuals and patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1962, **5**: 589–601. (80, 133).
- Bollet, A. J.: The intrinsic viscosity of synovial fluid hyaluronic acid. *J. lab. clin. Med.* 1956, **48**: 721–728. (25, 132).
- Boyes, J. G.: Solitary nodular synovitis: A traumatic lesion? *Sth med. J.* 1966, **59**: 1212–1214. (149).
- Boylan, R. C. & L. Sokoloff: Vascular lesions in dermatomyositis. *Arthr. and Rheum.* 1960, **3**: 379–386. (25).
- Brachet, J.: La localisation des acides pentosenucléiques dans les tissus animaux et les oeufs d'amphibiens en voie de développement. *Arch. Biol. (Liege)* 1941, **53**: 207–257. (108, 110).
- Brachet, J.: Ribonukleinsäure und Proteinsynthese. In: W. Graumann & K. Neumann (eds.): *Handbuch der Histochemie*, Bd. 3 Tl. 2. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1959, pp. 1–42. (153).
- Bradfield, J. Y. & M. R. Hejtmancik: Cardiac disease and rheumatoid arthritis. *Arch. intern. Med.* 1950, **86**: 1–9. (30).
- Brattström, M. & J. Sundberg: Juvenile rheumatoid gonarthrit. I. Clinical and roentgenological study. *Acta rheum. scand.* 1965, **11**: 266–278. (57).
- Braun, H.: Untersuchungen über den Bau der Synovialmembranen und Gelenkknorpel, sowie über die Resorption flüssiger und fester Körper aus den Gelenkhöhlen. *Dtsch. Z. Chir.* 1894, **39**: 35–86. (96).
- Braunsteiner, H., F. Dienstl & M. Eibl: Destructive effect of lymphnode cells from patients with rheumatoid arthritis in tissue culture. *Acta haemat.* 1964, **31**: 225–229. (24).
- Bruk, M. I.: Articular and vascular manifestations of polymyalgia rheumatica. *Ann. rheum. Dis.* 1967, **26**: 103–116. (22).
- Bunim, J. J., L. Sokoloff, R. R. Williams & R. L. Black: Rheumatoid arthritis: A review of recent advances in our knowledge concerning pathology, diagnosis, and treatment. *J. chron. Dis.* 1955, **1**: 168–210. (51, 116).
- Bunsch-Welkens, Krystyna & A. Kolodziejczyk: Seromucoid level of the blood serum as an index of the acute inflammatory phase in chronic rheumatic diseases. *Reumatologia (Warsz.)* 1965, **3**: 237–244. (203).
- Bunting, H.: The distribution of acid mucopolysaccharides in mammalian tissues as revealed by histochemical methods. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1949–50, **52**: 977–982. (108).
- Burkard, P.: Vergleich morphologischer und serologischer Kriterien bei der Diagnostik des visceralen Erythematodes. *Blut* 1959, **5**: 209–220. (123, 183, tabel 97).
- Burkl, W.: Ueber Mastzellen und ihre Aufgaben. *Wien. klin. Wschr.* 1952, **64**: 411–415. (103).
- Burkl, W. & A. Sonnenschein: Über Vorkommen und Verteilung der Mucopolysaccharide in der Synovialis bei Erkrankungen der Kniegelenke. *Virchows Arch.* 1952, **322**: 442–451. (107, 165, 166, 167, 214).
- Burnet, F. MacFarlane: Auto-immune disease. II. Pathology of the immune response. *Brit. med. J.* 1959, **2**: 720–725. (184, 224).

- Bywaters, E. G. L.: Fistulous rheumatism. A manifestation of rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1953, **12**: 114–121. (150).
- Bywaters, E. G. L.: Peripheral vascular obstruction in rheumatoid arthritis and its relationship to other vascular lesions. *Ann. rheum. Dis.* 1957, **16**: 84–103. (170).
- Bywaters, E. G. L.: Brief notes on the natural history of rheumatoid arthritis. *Canad. med. Ass. J.* 1964, **91**: 606–608. (29).
- Bywaters, E. G. L.: Systemic lupus erythematosus. Classification criteria for systemic lupus erythematosus, with particular reference to lupus-like syndromes. *Proc. roy. Soc. Med.* 1967, **60**: 463–464. (62).
- Bäumer, A.: Vergleichende Untersuchungen mit klinischen Laboratoriumsmethoden bei 567 Patienten mit verschiedenen systematisierten Arthropathien. *Z. Rheumaforsch.* 1965, **24**: 200–209. (19, 43, 48).
- Carlson, F. Stafsing: Påvisande av reumatoid faktor i blodserum med användande av svensk akrylplast. *Opusc. med. (Stockh.)* 1959, **4**: 95–100. (117, 182).
- Caspersson, T.: Studien über den Eiweissumsatz der Zelle. *Naturwissenschaften* 1941, **29**: 33–43. (107, 153).
- Castor, C. W.: The rate of hyaluronic acid production by human synovial cells studied in tissue culture. *Arthr. and Rheum.* 1959, **2**: 259–265. (155).
- Castor, C. W.: The microscopic structure of normal human synovial tissue. *Arthr. and Rheum.* 1960, **3**: 140–151. (97, 99, 100, 101, 106, 155, 156, 166, 168).
- Castor, C. W., J. L. Decker, D. Kaplan & J. D. Smiley: The Eleventh (1964) Interim Scientific Session of the American Rheumatism Association. *Bull. rheum. Dis.* 1965, **15**: 370–373. (37).
- Castor, C. W., R. K. Prince & Margaret J. Hazelton: Hyaluronic acid in human synovial effusions; A sensitive indicator of altered connective tissue cell function during inflammation. *Arthr. and Rheum.* 1966, **9**: 783–794. (25, 74, 131, 135).
- Caughey, D. E. & T. C. Highton: Needle biopsy of the synovial membrane. *New Zealand med. J.* 1965, **64**: 444–446. (97).
- Caygill, J. C. & F. R. Jevons: Presence of glucosaminidase activity in human synovial fluid and its inhibition by gold compounds. *Clin. chim. Acta* 1965, **11**: 233–237. (23).
- Cecchi, E. & F. Ferraris: Serological reactions in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Acta rheum. scand.* 1959, **5**: 136–147. (117).
- Chappell, J. W., R. H. Ebert & W. R. Barclay: The effects of cortisone on the cutaneous histamine response of rabbits using Evans Blue dye as an indicator. *J. lab. clin. Med.* 1952, **39**: 896–901. (30).
- Christensen, H. E.: *Amyloidosestudier. En oversigt på grundlag af experimentelle undersøgelser.* København 1963. (110).
- Christian, C. L., R. Mendez-Bryan & D. L. Larson: Latex agglutination test for disseminated lupus erythematosus. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 1958, **98**: 820–823. (113, tabel 97).
- Chung, E. B.: Aging in human joints. II. Joint capsule. *J. nat. med. Ass.* 1966, **58**: 254–260. (95).
- Clark, W. S. & W. Bauer: Cardiac changes in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1948, **7**: 39–40. (42).
- Cobb, S.: On the development of diagnostic criteria. *Arthr. and Rheum.* 1960, **3**: 91–95. (33).
- Cochrane, W., D. V. Davies & A. J. Palfrey: Absorptive functions of the synovial membrane. *Ann. rheum. Dis.* 1965, **24**: 2–15. (147).
- Coggeshall, H. C., C. F. Warren & W. Bauer: The cytology of normal human synovial fluid. *Anat. Rec.* 1940, **77**: 129–144. (68, 71, 82, 124, 127).
- Coke, H.: Electrophoretic analysis of serum proteins in chronic rheumatic diseases. *Rheumatism* 1955, **11**: 27–31. (140).

- Collins, D. H.: The pathology of synovial effusions. *J. Path. Bact.* 1936, **42**: 113–140. (68, 99, 100).
- Collins, D. H.: Observations on the pathology of acute rheumatism and rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1939, **1**: 38–45. (159).
- Collins, D. H.: Section of physical medicine. Discussion on the significance of pathological tests in rheumatic disease. *Proc. roy. Soc. Med.* 1949 a, **42**: 731–733. (95).
- Collins, D. H.: *The pathology of articular and spinal diseases*. London: Edward Arnold & Co. 1949 b, chap. IX. (43, 160).
- Collins, D. H.: Contemporary research on the pathology of rheumatic disease reviewed in the light of 100 years of cellular pathology. *Ann. rheum. Dis.* 1957, **16**: 290–296. (22).
- Condem, J. J., E. V. Barnett, E. C. Atwater, E. S. Mongan, R. F. Jacox & J. H. Vaughan: Significance of antinuclear factor in rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1963, **6**: 266. (tabel 97).
- Coulter, W. H.: The characteristics of human synovial tissue as seen with the electron microscope. *Arthr. and Rheum.* 1962, **5**: 70–80. (104).
- Cruickshank, B.: Histopathology of diarthrodial joints in ankylosing spondylitis. *Ann. rheum. Dis.* 1951, **10**: 393–404. (43).
- Cruickshank, B.: Interpretation of multiple biopsies of synovial tissue in rheumatic diseases. *Ann. rheum. Dis.* 1952, **11**: 137–145. (26, 31).
- Cruickshank, B.: The arteritis of rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1954, **13**: 136–146. (29).
- Currie, J. P. & G. W. Mc Nicol: Intra-articular steroid therapy in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1962, **21**: 188–190. (31).
- Dausset, J., J. Columbani & M. Columbani: Anti-leucocyte cytoplasm, anti-leucocyte nuclei and anti-platelets in disseminated lupus erythematosus. *Nature* 1961, **191**: 1209–1210. (113).
- Davies, D. V.: The staining reactions of normal synovial membrane with special reference to the origin of synovial mucin. *J. Anat.* 1942–43, **77**: 160–168. (99, 106, 166).
- Davies, D. V.: Anatomy and physiology of diarthrodial joints. *Ann. rheum. Dis.* 1944–46, **4–5**: 29–35. (159).
- Davies, D. V.: The cell content of synovial fluid. *J. Anat.* 1945–46, **79–80**: 66–73. (71).
- Davies, D. V.: Synovial membrane and synovial fluid of joints. *Lancet* 1946, **2**: 815–819. (172).
- Dawson, M. H. & R. H. Boots: Subcutaneous nodules in rheumatoid (chronic infectious) arthritis. *J. amer. med. Ass.* 1930, **95**: 1894–1896. (51).
- Decker, B., B. F. McKenzie, W. F. McGuckin & C. H. Slocumb: Comparative distribution of proteins and glycoproteins of serum and synovial fluid. *Arthr. and Rheum.* 1959, **2**: 162–177. (137).
- Deicher, H. R. G., H. R. Holman & H. G. Kunkel: Anticytoplasmic factors in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and certain other diseases. *Arthr. and Rheum.* 1960, **3**: 1–15. (184).
- Dixon, A. St. J.: »Rheumatoid arthritis« with negative serological reaction. *Ann. rheum. Dis.* 1960, **19**: 209–228. (21, 34, 54).
- Dorner, R. W., G. E. Gantner jr., J. Uddin & J. Zuckner: The use of ultrasound in synovial fluid analysis. *Arthr. and Rheum.* 1965, **8**: 368–375. (89).
- Drenick, F. J.: Hyperuricemia, acute gout, renal insufficiency and urate nephrolithiasis due to starvation. *Arthr. and Rheum.* 1965, **8**: 988–997. (35, 42).
- Dresner, Ellis: Aetiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Amer. J. Med.* 1955, **18**: 74–111. (22).
- Dubois, E. L. & D. L. Tuffanelli: Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *J. amer. med. Ass.* 1964, **190**: 104–111. (221).

- Duthie, J. J. R., J. M. Bremner & W. R. M. Alexander: The incidence of anti-nuclear factor in the serum of patients with rheumatoid arthritis. *Proceedings of the IV. european rheumatological congress*. Istanbul 1959, pp. 21–34. (183).
- Duthie, J. J. R., P. E. Brown, J. D. E. Knox & M. Thompson: Course and prognosis in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1957, **16**: 411–424. (124).
- Edström, G.: *Febris rheumatica. Eine Studie in ihrer Epidemiologie, Klinik und Prognose, mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse in Schweden*. Lund: Berlingska Boktryckeriet 1935. (42).
- Efskind, L.: Studies on the anatomy of the knee joint capsule. *Acta path. microbiol. scand.* 1947, **24**: 59–75. (99, 100, 101, 104).
- Egelius, N., E. Jonsson & L. Sundblad: Studies of hyaluronic acid in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1956, **15**: 357–363. (26).
- Ehlertsen, C. F.: The late prognosis in rheumatic fever. *Acta med. scand.* 1942, **112**: 353–392. (42).
- Ehrlich, P.: Beiträge zur Kenntnis der Anilinfärbungen und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik. *Arch. mikr. Anat.* 1877, **13**: 263–277. (102, 103, 166).
- Ellis, H. A. & D. Felix-Davies: Serum complement, rheumatoid factor, and other serum proteins in rheumatoid disease and systemic lupus erythematosus. *Ann. rheum. Dis.* 1959, **18**: 215–224. (118).
- Elmore, S. M., R. A. Malmgren & L. Sokoloff: Sclerosis of synovial blood vessels. *J. Bone Jt Surg.* 1963, **45-A**: 318–326. (170).
- Elson, L. A. & W. T. J. Morgan: A colorimetric method for the determination of glucosamine and chondrosamine. *Biochem. J.* 1933, **27**: 1824–1828. (84, 86, 87).
- Engel, A. & T. A. Burch: Chronic arthritis in the United States Health Examination Survey. *Arthr. and Rheum.* 1967, **10**: 61–62. (19, 42).
- Epstein, W. V. & E. P. Engleman: The relation of the rheumatoid factor content of serum to clinical neurovascular manifestations of rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1959, **2**: 250–258. (25).
- Faber, V. & P. Elling: Anti-nuclear-factors (ANF) as determined by the immuno-fluorescent-antibody technique. *Acta med. scand.* 1965, **177**: 309–319. (tabel 97).
- Falck, I., H. Cobet & H. Herrmann: Spondylarthritis ankylopoetica als Allgemeinerkrankung und in Beziehung zur rheumatischen Arthritis. *Z. Rheumaforsch.* 1962, **21**: 256–269. (43).
- Favour, C. B.: The cellular response to inflammation and its modification by glucocorticoids. In: L. C. Mills & J. H. Moyer (eds.): *Inflammation and diseases of connective tissue*. Philadelphia & London: W. B. Saunders 1961, pp. 486–501. (163).
- Fawns, H. T. & J. W. Landells: Histochemical studies of rheumatic conditions. II. The nodule of rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1954, **13**: 28–34. (50).
- Fernandez-Herlihy, L.: The articular manifestations of chronic ulcerative colitis. *New Engl. J. Med.* 1959, **261**: 259–263. (44).
- Fessel, W. J.: Nucleoprotein-latex agglutination test in connective tissue diseases. *Ann. rheum. Dis.* 1959, **18**: 255–258. (tabel 97).
- Fingerman, D. L. & F. C. Andrus: Visceral lesions associated with rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1942–43, **3**: 168–181. (34, 35, 50, 105).
- Fisher, A. G. T.: A contribution to the pathology of the rheumatoid type of arthritis and of rheumatic fever (abstract). *Ann. rheum. Dis.* 1939, **1**: 46–52. (150, 162).
- Fletcher, E., J. H. Jacobs & R. L. Markham: Viscosity studies on hyaluronic acid of synovial fluid in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin. Sci.* 1955, **14**: 653–660. (132).
- Forbes, I. J. & D. W. Henderson: Globulin synthesis by human peripheral lymphocytes.

- In vitro measurements using lymphocytes from normals and patients with disease. *Ann. intern. Med.* 1966, **65**: 69–79. (163).
- Ford, D. K. & G. Rasmussen: Relationships between genitourinary infection and complicating arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1964, **7**: 220–227. (43).
- De Forest, G. K., Mary B. Mucci & P. L. Boisvert: Two-year comparative study of serial hemagglutination tests done on groups of rheumatoid arthritis patients. *Arthr. and Rheum.* 1958, **1**: 387–391. (53).
- Forkner, C. E., A. R. Shands & Mary A. Poston: Synovial fluid in chronic arthritis. Bacteriology and cytologi. *Arch. intern. Med.* 1928, **42**: 675–702. (99).
- Fraga, A. O. L. C. jr. & O. Seabra: Anti-nuclear antibodies in systemic lupus erythematosus and in other diseases. »*O Hospital*« 1961, **60**: 569–580. (185).
- Fraser, J. R. E. & K. J. Catt: Human synovial-cell culture. Use of a new method in a study of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1961, **2**: 1437–1439. (153).
- Frerichs, F. T. In: I. R. Wagner (ed.): *Handwörterbuch der Physiologie* 1846, Bd. 3 (Abt. 1), pp. 463–468. (79, 131).
- Friedman, E. A., W. A. Bardawil, J. P. Merrill & Colette Hanau: »Delayed« cutaneous hypersensitivity to leukocytes in disseminated lupus erythematosus. *New. Engl. J. Med.* 1960, **262**: 486–491. (194, tabel 97).
- Friou, G. J., S. C. Finch & Katherine D. Detre: Interaction of nuclei and globulin from lupus erythematosus serum demonstrated with fluorescent antibody. *J. Immunol.* 1958, **80**: 324–329. (tabel 97).
- Gamp, A.: Untersuchungen über das Verhalten eiweissgebundener Kohlenhydrate bei rheumatischen Erkrankungen. *Z. Rheumaforsch.* 1955, **14**: 167–179. (130).
- Gardner, D. L.: The experimental production of arthritis. A review. *Ann. rheum. Dis.* 1960, **19**: 297–317. (28).
- Garrod, Alfred Baring: *Die Natur und Behandlung der Gicht und der rheumatischen Gicht.* Würzburg: Verlag J. M. Richter 1861. (19).
- Ghadially, F. N. & S. Roy: Histochemistry of synovium in experimental haemarthrosis in the rabbit. *Ann. rheum. Dis.* 1967, **26**: 117–122. (154, 156, 166).
- Ghormley, R. K. & A. E. Deacon: Synovial membranes in various types of arthritis; a study by differential stains. *Amer. J. Roentgenol.* 1936, **35**: 740–746. (146, 160).
- Gillhespy, R. O.: Intra-articular steroid therapy-duration of relief with a long-acting preparation at varying dose levels. *Midl. med. Rev.* 1962, **2**: 61–65. (31).
- Gitlin, D., J. M. Craig & C. A. Janeway: Studies on the nature of fibrinoid in the collagen diseases. *Amer. J. Path.* 1957, **33**: 55–67. (159).
- Glenert, J.: Sukkerindholdet i pleuraeffusioner af forskellige ætiologier. *Nord. Med.* 1962, **68**: 999–1001. (143).
- Glynn, L. E.: The pathology of the collagen diseases. *Int. Arch. Allergy* 1963, **22**: 236–244. (28).
- Goodman, H. C., J. L. Fahey & R. A. Malmgren: Serum factors in lupus erythematosus and other diseases reacting with cell nuclei and nucleoprotein extracts: Electrophoretic, ultracentrifugal and chromatographic studies. *J. Clin. Invest.* 1960, **39**: 1595–1605. (192, 193).
- Greenspan, Ezra M.: Clinical significance of serum mucoproteins. *Adv. intern. Med.* 1955, **7**: 101–123. (80, 132).
- Grimley, P. M. & L. Sokoloff: Synovial giant cells in rheumatoid arthritis. *Amer. J. Path.* 1966, **49**: 931–954. (150).
- Gsell, O. & P. Miescher: Primär chronische Polyarthritis und visceraler Erythematodes in ihren Beziehungen. In: P. Grabar & P. Miescher (eds.): *Immunopathology-Immunopathologie.* Basel/Stuttgart: Benno Schwabe & Co. 1958, pp. 468–478. (183, tabel 97).

- Hagedorn, H. C., Fanny Halstrøm & Norman B. Jensen: Swift methods for determination of blood sugar by means of potassium ferricyanide. *Reports of the Steno Memorial Hospital, Copenhagen* 1946. (91).
- Haight, W. F. & R. J. Rossiter: Acid and alkaline phosphatase in white cells. *Blood* 1950, **5**: 267–277. (141).
- Hall, A. P., W. A. Bardawil, T. B. Bayles, Alma D. Mednis & Nora Galins: The relations between the antinuclear, rheumatoid and L. E.-cell factors in the systemic rheumatic diseases. *New Engl. J. Med.* 1960, **263**: 769–775. (185, tabel 97).
- Hamerman, D.: New thoughts on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Amer. J. Med.* 1966, **40**: 1–9. (20, 22).
- Hamerman, D. & P. Barland: Structure and function of the synovial membrane. *Bull. rheum. Dis.* 1966, **16**: 396–399. (22, 68, 94, 103, 104, 142, 149).
- Hamerman, D. & J. Ruskin: Histologic studies on human synovial membrane. 1. Metachromatic staining and the effects of streptococcal hyaluronidase. *Arthr. and Rheum.* 1959, **2**: 546–552. (104, 106).
- Hamerman, D. & M. Blum: Histologic studies on human synovial membrane. 2. Localization of some oxidative enzymes in synovial membrane cells. *Arthr. and Rheum.* 1959, **2**: 553–558. (104).
- Hamerman, D., M. Stephens & P. Barland: Comparative histology and metabolism of synovial tissue in normal and arthritic joints. In: L. C. Mills & J. H. Moyer (eds.): *Inflammation and diseases of connective tissue*. Philadelphia & London: W. B. Saunders 1961, pp. 158–168. (103, 104, 172).
- Hammar, J. A.: Ueber den feineren Bau der Gelenke. *Arch. mikr. Anat., Upsala* 1894, **43**: 266–326. (99).
- Hargraves, M. H., Helen Richmond & R. Morton: Presentation of two bone marrow elements: The »tart« cell and the »L.E.« cell. *Proc. Mayo Clin.* 1948, **23**: 25–28. (119).
- Hart, F. D.: Rheumatic subcutaneous nodule formation. *Ann. rheum. Dis.* 1939, **1**: 196–200. (51).
- Hartmann, F.: Differenzierung der chronischen Polyarthrit. *Z. Rheumaforsch.* 1965, **24**: 161–179. (19, 37).
- Harvey, A. McGehee, L. E. Shulman, P. A. Tumulty, C. L. Conley & Edyth H. Schoenrich: Systemic lupus erythematosus: Review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* 1954, **33**: 291–437. (60).
- Hazell, K. & S. Ortiz: The blood alkaline phosphatase level as an aid to diagnosis, treatment and prognosis. *Geront. clin. (Basel)* 1966, **8**: 111–117. (141).
- Hedberg, H. & B. Källén: Studies on mononuclear cells obtained from synovial fluid of patients with different types of arthritis. Cytotoxic effect on tissue-cultured human fibroblasts. *Acta path. microbiol. scand.* 1964, **62**: 177–188. (24).
- Hijmans, W., D. Doniach, I. M. Roitt & E. J. Holborow: Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and thyroid auto-immune disease. *Brit. med. J.* 1961, **5257**: 909–914. (tabel 97).
- Hill, L. C.: Systemic lupus erythematosus. *Brit. med. J.* 1957, **2**: 726–732. (61).
- Hirohata, K. & I. Kobayashi: Fine structures of the synovial tissues in rheumatoid arthritis. *Kobe J. Med. Sci.* 1964, **10**: 195–225. (171).
- Hissard, R., L. Moncourier & J. Jacquet: Une nouvelle affection hémato-dermique, la mastocytose. *C. R. Acad. Sci., Paris* 1950, **231**: 253–255. (103).
- Holborow, E. J. & G. D. Johnson: The nature of antinuclear immunoglobulins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1965, **124**: 833–837. (113).
- Holden, G. & P. H. Kendall: The newer corticosteroids for local injection. *Ann. phys. Med.* 1961, **6**: 178–182. (32).

- Hollander, J. L.: Introduction to arthritis and the rheumatic diseases. In: J. L. Hollander (ed.): *Arthritis and allied conditions*, 7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1966, pp. 23–33. (20).
- Holman, H., H. R. G. Deicher & H. G. Kunkel: The L.E. cell and the L.E. serum factors. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 1959, **35**: 409–418. (112, 185).
- Holman, H. & W. Robbins: Antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthr. and Rheum.* 1959, **2**: 468–471. (165, 186).
- Holmgren, H. & O. Wilander: Beitrag zur Kenntnis der Chemie und Funktion der Ehrlichschen Mastzellen. *Z. mikr.-anat. Forsch.* 1937, **42**: 242–278. (102, 110).
- Houli, J., S. Roimicher, I. Paciornik & D. De Paola: Synovial tissue in osteo-arthritis of the knee. *Acta rheum. scand.* 1959, **5**: 122–135. (148).
- Hueter, C.: *Klinik der Gelenkkrankheiten mit Einschluss der Orthopaedie*. Leipzig: F. C. W. Vogel 1870. (146).
- Hunziker, H.: Das Gelenkspunktat bei der primär chronischen Polyarthritis. *Z. Rheumaforsch.* 1955, **14**: 217–222. (124, 125, 127, 136).
- Hüttl, S. & O. Markovič: Synovial fluid. *Acta Rheumatologica et Balneologica Pistiniana* 1966, **2**: 51–53. (23).
- Irby, R., R. A. Adams & E. C. Toone jr.: Peripheral neuritis associated with rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1958, **1**: 44–53. (25).
- Jacobson, A. S., W. H. Kammerer, J. Wolf, W. V. Epstein & G. Heller: The hemagglutination test for rheumatoid arthritis. III. Clinical evaluation of the sheep erythrocyte agglutination (S.E.A.) test and the gamma globulin (F_{II}) tests. *Amer. J. Med.* 1956, **20**: 490–499. (116, 226).
- Jakowska, Sophie: Mucous secretions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1963, **106**: 157–809. (78).
- Jessar, R. A., D. J. McCarty, E. M. Brown jr. & J. L. Hollander: *Synovial analysis*. Synovial fluid examination in arthritis. Philadelphia 1960. (80).
- Jiménez, Diaz C., Garcia E. Lopez, A. Merchante & J. Perianes: Treatment of rheumatoid arthritis with nitrogen mustard. *J. amer. med. Ass.* 1951, **147**: 1418–1419. (104).
- Jorpes, J. E., H. Holmgren & O. Wilander: Über das Vorkommen von Heparin in den Gefäßwänden und in den Augen. *Z. mikr.-anat. Forsch.* 1937, **42**: 279–300. (102).
- Joschansky, G.: Der Gelenkrheumatismus im Röntgenbild der Hände. *Z. Rheumaforsch.* 1956, **15**: 103–115. (52).
- Joske, R. A. & D. H. Curnow: The D-xylose absorption test. *Austr. Ann. Med.* 1962, **11**: 4–14. (136).
- Julkunen, H.: Synovial inflammatory cell reaction in chronic arthritis. *Acta rheum. scand.* 1966, **12**: 188–196. (215).
- Julkunen, H., V. Laine, N. Ripatti & O. Wager: The correlation between clinical and serological findings in rheumatoid arthritis. *Acta rheum. scand.* 1961, **7**: 48–51. (53, 116).
- Kalbak, K.: Agglutination of hemolytic streptococci (group A) in serum from patients with rheumatoid arthritis. *Acta med. scand.* 1948, **130**: 358–370. (117).
- Kantor, T. G. & M. Tanner: Rubella arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1962, **5**: 378–383. (29).
- Kaposi, M. K.: Neue Beiträge zur Kenntnis des Lupus erythematosus. *Arch. Derm. Syph.* 1872, **4**: 36–78. (60).
- Kauffmann, E. A. & R. Finlayson: Early diagnosis of arthritis of the hand. Clinicopathological study of swollen painful hands in women over 40 years of age. *Ann. rheum. Dis.* 1960, **19**: 229–237. (40).
- Keller, R.: Zum Mechanismus der Mastzelldisruption. *Path. Microbiol.* 1961, **24**: 932–944. (102).

- Kellgren, J. H.: Radiological signs of rheumatoid arthritis. A study of observer differences in the reading of hand films. *Ann. rheum. Dis.* 1956, **15**: 55–60. (52).
- Kellgren, J. H.: The etiological problem of rheumatoid arthritis. *Practitioner* 1964, **193**: 257–262. (22).
- Kellgren, J. H. & J. S. Lawrence: Rheumatoid arthritis in a population sample. *Ann. rheum. Dis.* 1956, **15**: 1–11. (19).
- Kelly, H. G. & N. A. Hinton: Effect of dexamethasone and nitrogen mustard on the production of rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *Canad. med. Ass. J.* 1964, **91**: 57–60. (196).
- Kemper, J. W., A. H. Baggenstoss & C. H. Slocumb: The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis. *Ann. intern. Med.* 1957, **46**: 831–851. (22).
- Kessler, I., P. Raunio & K. Vainio: The rheumatoid hand. A comparative study of affected sites. *Acta rheum. scand.* 1965, **11**: 241–246. (49).
- Key, J. A.: The reformation of synovial membrane in the knees of rabbits after synovectomy. *J. Bone Jt Surg.* 1925, **23**: 793–813. (96).
- Key, J. A.: Cytology of the synovial fluid of normal joints. *Anat. Rec.* 1928 a, **40**: 193–209. (68, 71).
- Key, J. A.: The synovial membrane of joints and bursae. *Spec. Cytology* 1928 b, **2**: 737–756. (96, 98).
- Kind, P. R. N. & E. J. King: Estimation of plasma phosphatase by determination of hydrolysed phenol with amino-antipyrine. *J. clin. Path.* 1954, **7**: 322–326. (91).
- Kling, D. H.: Synovial cells in joint effusions. *J. Bone Jt Surg.* 1930, **12**: 867–870. (99, 100, 101).
- Kling, D. H.: *The synovial membrane and the synovial fluid. With special reference to arthritis and injuries of the joints.* London: Baillière, Tindall & Cox 1938. (96, 146).
- Kodama, T.: Histological findings from the synovial membrane and surgical treatments of affected joints in rheumatoid arthritis. *Acta rheum. scand.* 1960, **6**: 48–58. (28).
- Kulka, J. P.: The vascular lesions associated with rheumatoid arthritis. *Bull. rheum. Dis.* 1959 a, **10**: 201–202. (24).
- Kulka, J. P.: The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J. chron. Dis.* 1959 b, **10**: 388–402. (24).
- Kulonen, E. & P. Mäkinen: An orientating study on the synovial fluid with reference to the effect of Compound F. *Acta rheum. scand.* 1955, **1**: 89–105. (135).
- Kulonen, E., P. Mäkisara, P. Seppälä & V. Nantö: Physicochemical properties of synovial fluid with reference to rheumatoid disease and the effect of hydrocortisone treatment. *Fed. Proc.* 1966, **25**: 1141–1143. (135).
- Kunkel, H. G.: Significance of the rheumatoid factor. *Arthr. and Rheum.* 1958, **1**: 381–383. (23).
- Kunkel, H. G.: The structure of rheumatoid factors. *Arthr. and Rheum.* 1963, **6**: 414–426. (115).
- Kunkel, H. G., H. R. Holman & H. R. G. Deicher: Multiple »autoantibodies« to cell constituents in systemic lupus erythematosus. In: G. E. W. Wolstenholme & Maeve O'Connor (eds.): *Cellular aspects of immunity.* Ciba Foundation Symposium. London: Churchill 1960, pp. 429–437. (185).
- Laine, V.: Paper read at the joint meeting of the Finnish Society of Internal Medicine and the Finnish Rheumatological Society, Helsinki february 5, 1960. (19).
- Laine, V. A. I., K. J. Vainio & K. Pekanmäki: Shoulder affections in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1954, **13**: 157–160. (38).
- Lakatos, L., Gy. Bencze, I. Somogyi & Z. Somló: Neurological and electroencephalographic

- studies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 1965, **21**: 247–255. (30).
- Lamont-Havers, R. W.: Palindromic rheumatism. In: J. L. Hollander (ed.): *Arthritis and allied conditions*, 7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1966, pp. 750–754. (44).
- Lang, F. J.: Zur Morphologie der chronisch-rheumatoiden Polyarthritits. *Münch. med. Wschr.* 1962, **104**: 1670–1674. (145).
- Larsen, S.: Gigt, degeneration m. m. og kontraindikation ved bakteriologisk undersøgelse (b. u.) i kødkontrollen. *Særtryk af Medlemsblad for Den danske Dyrlægeforening* nr. 14 -- 15. juli 1961. (28).
- Lehman, M. A., J. Kream & D. Brogna: Acid and alkaline phosphatase activity in the serum and synovial fluid of patients with arthritis. *J. Bone Jt Surg.* 1964, **46-A**: 1732–1738. (91).
- Lenoch, F., V. Pazderka, Z. Hájková, L. Kadlková & Z. Poláková: The diagnostic value of muscle biopsy in rheumatoid arthritis. *Acta rheum. scand.* 1962, **8**: 103–118. (104).
- Leonhardt, T.: *Family studies in systemic lupus erythematosus*. *Acta med. scand.* 1964, suppl. 416, **176**. (61).
- Lever, J. D. & E. H. R. Ford: Histological, histochemical and electron microscopic observations on synovial membrane. *Anat. Rec.* 1958, **132**: 525–534. (106, 149, 152).
- Lewis-Fainig, E.: Report on an enquiry into the aetiological factors associated with rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1950, suppl., **9**. (27).
- Lowney, E. D. & H. M. Simons: »Rheumatoid« nodules of the skin. Their significance as an isolated finding. *Arch. Derm. Syph.* 1963, **88**: 853–858. (51).
- Lucchesi, M. & O. Lucchesi: The significance of subcutaneous nodules in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1947, **6**: 219–223. (51).
- MacKay, I. R. & F. MacFarlane Burnet: Systemic lupus erythematosus. In: I. R. MacKay & F. MacFarlane Burnet (eds.): *Autoimmune diseases*. Springfield, Illinois, USA: C. C. Thomas 1963, pp. 70–104. (185).
- Maibach, E.: Histochemische Untersuchungen an der Synovialmembran als Beitrag zum Problem der Herkunft der Synovia. *Acta anat.* 1953, **17**: 175–200. (104, 107).
- Mandema, E., V. E. Pollak, R. M. Kark & Janet Rezaian: Quantitative observations on antinuclear factors in systemic lupus erythematosus. *J. lab. clin. Med.* 1961, **58**: 337–352. (120, 123, tabel 97).
- Martel, W., J. T. Hayes & I. F. Duff: The pattern of bone erosion in the hand and wrist in rheumatoid arthritis. *Radiology* 1965, **84**: 204–214. (39).
- McCall, J. F. & J. R. E. Fraser: Cytoplasmic spreading of human synovial cells in culture. I. Notes on experimental method and the effects of heat-inactivated serum. II. Comparison in rheumatoid and normal sera. III. The diverse effects of normal human serum. *Ann. rheum. Dis.* 1966, **25**: 42–58. (99).
- McCarty, D. J. jr. & R. A. Gatter: A study of distal interphalangeal joint tenderness in rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1966, **9**: 325–336. (27, 49).
- McCarty, D. J. jr. & J. M. Hogan: Inflammatory reaction after intrasynovial injection of microcrystalline adrenocorticosteroid esters. *Arthr. and Rheum.* 1964, **7**: 359–367. (32).
- McCormick, J. N.: An immunofluorescence study of rheumatoid factor. *Ann. rheum. Dis.* 1963, **22**: 1–10. (116).
- McManus, J. F. A.: Histochemistry of connective tissue. In: G. Asboe-Hansen (ed.): *Connective tissue in health and disease*. Copenhagen: Ejnar Munksgaard 1954, pp. 31–53. (106).
- Mellors, R. C., R. Heimer, J. Corcos & L. Korngold: Cellular origin of rheumatoid factor. *J. exp. Med.* 1959, **110**: 875–886. (105).
- Mellors, R. C. & L. Korngold: The cellular origin of human immunoglobulins. *J. exp. Med.* 1963, **118**: 387–395. (163).

- Mellors, R. C., A. Nowoslawski, L. Korngold & B. L. Sengson: Rheumatoid factor and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J. exp. Med.* 1961, **113**: 475–484. (24, 116).
- Meyer, K.: Mucoides and glycoproteins. *Advanc. Protein Chem.* 1945, **2**: 249–275. (78).
- Meyer, K.: The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase. *Physiol. Rev.* 1947, **27**: 335–359. (74, 77).
- Meyer, K.: Mucoproteins and mucoides. In: W. H. Cole (ed.): *Some conjugated proteins*. Rutgers Univ. Press 1953, pp. 64–73. (78).
- Miescher, P.: Die Serologie des visceralen Erythematodes. *Akt. Probl. Derm.* 1959, **1**: 322–348. (114).
- Miescher, P.: Die Immunohämatologie der Leukocyten und Thrombocyten. In: P. Miescher & K. O. Vorlaender (eds.): *Immunopathologie in Klinik und Forschung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1961, pp. 160–250. (113).
- Miescher, P. A., R. T. McCluskey, N. F. Rothfield & Annatina Miescher: Der viscerale Lupus erythematodes. In: J. Jadassohn (ed.): *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. 2 Tl. 2. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 1965, pp. 474–522. (61, 185).
- Mikkelsen, W. M. & L. E. Bartholomew: Rheumatoid arthritis. Etiologic and diagnostic considerations. *Postgrad. Med.* 1962, **31**: 435–444. (94).
- Mikkelsen, W. M., I. F. Duff, C. W. Castor, H. A. Zevely & A. J. French: The diagnostic value of punch biopsy of the knee synovium. *Arch. intern. Med.* 1958 a, **102**: 977–985. (94, 147).
- Mikkelsen, W. M., I. F. Duff, C. W. Castor, H. A. Zevely & A. J. French: Synovial specimens obtained by knee joint biopsy. *Acta med. scand.* 1958 b, suppl. 341: 15–29. (26).
- Milton, G. L. & D. H. Kling: Rheologic studies on synovial fluid. *J. clin. Invest.* 1956, **35**: 1419–1427. (74).
- Moberg, E., E. Wassen, S. R. Kjellberg, L. Zettergren, S. Scheller & W. Aschan: The early pathologic changes in rheumatoid arthritis. *Acta chir. scand.* 1966, suppl. 357: 142–147. (27).
- Moll, W.: Laboratoriumsbefunde bei chronischentzündlichen Rheumaerkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* 1966, **91**: 219–221. (20).
- Morgan, W. T. J.: Some aspects of the chemistry of mucins. *Proc. roy. Soc. Med.* 1953, **46**: 783–785. (78).
- Morrow, J. D., H. A. Schroeder & H. M. Perry jr.: Studies on the control of hypertension by Hyphex II. Toxic reactions and side effects. *Circulation* 1953, **8**: 829–839. (28).
- Motulsky, A. G., S. Weinberg, O. Saphir & E. Rosenberg: Lymph nodes in rheumatoid arthritis. *Arch. intern. Med.* 1952, **90**: 660–676. (104).
- Movat, H. Z.: Pathology and pathogenesis of the diffuse collagen diseases. *Canad. med. Ass. J.* 1960, **83**: 683–689. (101).
- Murdoch, W. R. & G. Will: Synovial fluid changes in intra-articular therapy. Effect of prednisolone trimethylacetate. *Brit. med. J.* 1959, **5132**: 1271–1274. (39).
- Murdoch, W. R. & G. Will: Methylprednisolone acetate in intra-articular therapy. *Brit. med. J.* 1962, **5278**: 604–606. (31).
- Nesgovorova, L. I.: Lupus polyarthritis. (Clinical and morphological investigation). *Rheumatism* 1966, **22**: 99–102. (61).
- Nettelbladt, E. & L. Sundblad: Protein patterns in synovial fluid and serum in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthr. and Rheum.* 1959, **2**: 144–151. (80, 132, 137, 140, 198, tabel 58).
- Nettelbladt, E. & L. Sundblad: On the acid glycoproteins of serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1961, **4**: 161–168. (80).

- Nettelbladt, E. & L. Sundblad: On the relation between the serum level of various glycoproteins and the activity of rheumatoid arthritis. *Acta rheum. scand.* 1962, **8**: 57–62. (132).
- Nettelbladt, E., L. Sundblad & E. Jonsson: Permeability of the synovial membrane to proteins. *Acta rheum. scand.* 1963, **9**: 28–32. (68).
- Neuhaus, O. W. & Marcia Letzring: Hexosamine-containing glycoproteins of normal bovine synovial fluid. *J. biol. Chem.* 1958, **232**: 177–184. (80).
- Nichols, E. H. & F. L. Richardson: Arthritis deformans. *J. med. Res.* 1909, **21**: 149–221. (27, 151).
- Norcross, B. M. & J. A. Winter: Methylprednisolone acetate: A single preparation suitable for both intra-articular and systemic use. *N. Y. St. J. Med.* 1961, **61**: 552–561. (135).
- Norlin, G.: Experimental rheumatoid arthritis in rabbits. *Acta rheum. scand.* 1960, **6**: 309–319. (28).
- Norton, W. L. & J. Storz: Observations on sheep with polyarthritis produced by an agent of the psittacosis-lymphogranuloma venereum-trachoma group. *Arthr. and Rheum.* 1967, **10**: 1–12. (28, 161).
- Norton, W. L. & M. Ziff: Electron microscopic observations on the rheumatoid synovial membrane. *Arthr. and Rheum.* 1966, **9**: 589–610. (26, 104, 105, 147, 149, 152, 153, 157, 159, 170, 171, 177).
- Nyman, Margareta: Serum haptoglobin. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 1959, suppl. 39, **11**. (132).
- Nørgaard, F.: Tidligste røntgenologiske forandringer ved polyarthritis. *Ugeskr. Læg.* 1963, **125**: 1312–1316. (39).
- Ogston, A. G. & T. F. Sherman: Degradation of the hyaluronic acid complex of synovial fluid by proteolytic enzymes and by ethylenediaminetetra-acetic acid. *Biochem. J.* 1959, **72**: 301–305. (79).
- Ogston, A. G. & J. E. Stanier: Further observations on the preparation and composition of the hyaluronic acid complex of ox synovial fluid. *Biochem. J.* 1952, **52**: 149–156. (79).
- Olhagen, B.: The protein pattern of joint exudates. *Acta orthop. Scand.* 1951, **20**: 114–120. (136, 140).
- Olsen, C. R. & L. A. Rantz: The latex fixation test using whole serum and an euglobulin fraction in various arthritic disorders. *Arthr. and Rheum.* 1958, **1**: 54–61. (227).
- Otten, H. A.: *De Betekenis van Antistreptolysinetiter, Streptokokkenagglutinaties en Rose-Test voor de Diagnose en Prognose van de reumatoide Arthritis.* Groningen 1958. (42).
- Pagel, W. & C. S. Treip: Viscero-cutaneous collagenosis. A study of the intermediate forms of dermatomyositis, scleroderma, and disseminated lupus erythematosus. *J. clin. Path.* 1955, **8**: 1–18. (19, 60).
- Palmer, J. W., Elizabeth M. Smyth & K. Meyer: On glykoproteins. IV. The estimation of hexosamine. *J. biol. Chem.* 1937, **119**: 491–500. (83, 87).
- Payne, R. W., M. R. Shetlar, Jane A. Bullock, D. R. Patrick, A. A. Hellbaum & W. K. Ishmael: The serum polysaccharide-protein ratio (PR) as a measure of rheumatoid arthritis activity. *Ann. intern. Med.* 1954, **41**: 775–779. (203).
- Pearse, A. G. E.: *Histochemistry. Theoretical and Applied*, 2 ed. London: Churchill 1960, pp. 244–245. (105).
- Pekin, T. J. jr., T. I. Malinin & N. J. Zvaifler: The clinical significance of deoxyribonucleic acid particles in synovial fluid. *Ann. intern. Med.* 1966, **65**: 1229–1236. (150).
- Pemberton, R.: Studies on arthritis in the army based on four hundred cases. *Arch. intern. Med.* 1920, **25**: 351–404. (27).

- Perlmann, G. E., Marian W. Ropes, D. Kaufman & W. Bauer: The electrophoretic patterns of proteins in synovial fluid and serum in rheumatoid arthritis. *J. clin. Invest.* 1954, **33**: 319–325. (136, 137).
- Peter, J. B., C. M. Pearson & L. Marmor: Erosive osteoarthritis of the hands. *Arthr. and Rheum.* 1966, **9**: 365–388. (58).
- Petty, T. L. & M. Wilkins: The five manifestations of rheumatoid lung. *Dis. Chest.* 1966, **49**: 75–82. (29).
- Phelps, P. & D. J. McCarty jr.: Crystal-induced inflammation in canine joints. II. Importance of polymorphonuclear leukocytes. *J. exp. Med.* 1966, **124**: 115–126. (126).
- Pickering, G. (chairman): Treatment of systemic lupus erythematosus with steroids. Report to the Medical Research Council by the Collagen Diseases and Hypersensitivity Panel. *Brit. med. J.* 1961, **5257**: 915–920. (62, 186).
- Pigman, W., S. Rizvi & H. L. Holley: Depolymerization of hyaluronic acid by the ORD reaction. *Arthr. and Rheum.* 1961, **4**: 240–252. (77, 131).
- Pitkeathly, D. A., H. E. D. Griffiths & Mary Catto: Monarthritis. A study of forty-five cases. *J. Bone Jt Surg.* 1964, **46-B**: 685–696. (34, 57).
- Platt, D., H. L. Holley & W. Pigman: Changes in the electrophoretic behavior of arthritic synovial fluid components following intra-articular steroid therapy. *J. lab. clin. Med.* 1957, **49**: 762–766. (31).
- Polley, H. F. & W. H. Bickel: Punch biopsy of synovial membrane. *Ann. rheum. Dis.* 1951, **10**: 277–287. (93, 145, 146).
- Polley, H. F. & C. H. Slocumb: Rheumatoid spondylitis: A study of 1035 cases. *Ann. intern. Med.* 1947, **26**: 240–249. (43).
- Potter, V. R. & C. A. Elvehjem: A modified method for the study of tissue oxidations. *J. biol. Chem.* 1936, **114**: 495–504. (114).
- Prellwitz, W., A. Gamp & H. Jöckel: Untersuchungen über Proteine der Gelenkflüssigkeit bei degenerativen und entzündlichen Gelenkkrankheiten. *Klin. Wschr.* 1965, **43**: 780–783. (140).
- Ragan, C.: Viscosity of normal human synovial fluid. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 1946, **63**: 572–575. (74, 77, 128).
- Ragan, C.: Heberden oration, 1958. Role of hypersensitivity in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1959, **18**: 1–7. (22, 169).
- Ragan, C. & K. Meyer: The hyaluronic acid of synovial fluid in rheumatoid arthritis. *J. clin. Invest.* 1949, **28**: 56–59. (74, 83).
- Raven, R. W., F. P. Weber & L. W. Price: The necrobiotic nodules of rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1948, **7**: 63–75. (150).
- Rawson, A. J. & T. P. Torralba: Induction of proliferative synovitis in rabbits by intra-articular injection of immune complexes. *Arthr. and Rheum.* 1967, **10**: 44–52. (28, 150).
- Riddle, Jeanne M., G. B. Bluhm & Marion I. Barnhart: Interrelationships between fibrin, neutrophils and rheumatoid synovitis. *J. Reticuloendothel. Soc.* 1965, **2**: 420–436. (24).
- Riley, J. F.: The effects of histamine-liberators on the mast cells of the rat. *J. Path. Bact.* 1953, **65**: 471–479. (102).
- Riley, J. F.: The riddle of the mast cells. A tribute to Paul Ehrlich. *Lancet* 1954, **266**: 841–844. (102).
- Riley, J. F.: *The mast cells*. Edinburgh & London: Livingstone Ltd. 1959. (102, 166).
- Robbins, W. C., H. R. Holman, H. Deicher & H. G. Kunkel: Complement fixation with cell nuclei and DNA in lupus erythematosus. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 1957, **96**: 575–579. (112).
- Robertson, W. v. B., Marian W. Ropes & W. Bauer: Mucinase: A bacterial enzyme which hydrolyzes synovial fluid mucin and other mucins. *J. biol. Chem.* 1940, **133**: 261–276. (74, 76, 77).

- Rodnan, G. P.: The nature of synovial involvement in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Atti del X congresso della lega internazionale contro il reumatismo*, vol. II. Roma: Minerva med. 1961, p. 597. (99).
- Romanus, R.: Pelvo-spondylitis ossificans in the male and genito-urinary infection. *Acta med. scand.* 1953, suppl. 280, **145**: 1-368. (43).*
- Ropes, Marian W. & W. Bauer: *Synovial fluid changes in joint disease*. New York: Harvard University Press 1953. (39, 68, 75, 124, 127, 136).
- Ropes, Marian W. (chairman), G. A. Bennett, S. Cobb, R. Jacox & R. A. Jessar: Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Report of a study conducted by a committee of the American Rheumatism Association. *Ann. rheum. Dis.* 1957, **16**: 118-125. (35).
- Ropes, Marian W., A. F. Muller & W. Bauer: The entrance of glucose and other sugars into joints. *Arthr. and Rheum.* 1960, **3**: 496-514. (90, 91, 142).
- Ropes, Marian W., W. v. B. Robertson, Elsie C. Rossmeisl, R. Barbara Peabody & W. Bauer: Synovial fluid mucin. *Acta med. scand.* 1947, suppl. 196: 700-744. (81).
- Ropes, Marian W., Elsie C. Rossmeisl & W. Bauer: The origin and nature of normal human synovial fluid. *J. clin. Invest.* 1940, **19**: 795-799. (127).
- Rose, H. M., C. Ragan, Elizabeth Pearce & Miriam O. Lipman: Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 1948, **68**: 1-6. (115).
- Ross, W. S. & E. K. Clardy: The L.E. test in patients presenting the clinical picture of rheumatoid arthritis. *Sth med. J.* 1956, **49**: 553-559. (119).
- Rothfield, N. F., J. M. Phythyon, C. McEwen & P. Miescher: The role of antinuclear reactions in the diagnosis of systemic lupus erythematosus: A study of 53 cases. *Arthr. and Rheum.* 1961, **4**: 223-239. (62, 185, tabel 97).
- Rotstein, J., I. Entel & Barbara Zeviner: Arthritis associated with ulcerative colitis. *Ann. rheum. Dis.* 1963, **22**: 194-197. (43).
- Roy, S., F. N. Ghadially & W. A. J. Crane: Synovial membrane in traumatic effusion. Ultrastructure and autoradiography with tritiated leucine. *Ann. rheum. Dis.* 1966, **25**: 259-271. (106, 147, 153, 155).
- Rupe, C. E. & S. N. Nickel: New clinical concept of systemic lupus erythematosus. *J. amer. med. Ass.* 1959, **171**: 1055-1061. (61).
- Ryner, E. H.: The macrophage in absorption from the synovial cavity. *J. Bone Jt Surg.* 1931, **13**: 127-137. (150, 157).
- Salky, N. K., D. Mills & N. R. Di Luzio: Activity of the reticuloendothelial system in diseases of altered immunity. *J. lab. clin. Med.* 1965, **66**: 952-960. (160).
- Sandson, J. & D. Hamerman: Isolation of hyaluronateprotein from human synovial fluid. *J. clin. Invest.* 1962, **41**: 1817-1830. (79).
- Schmid, K. & Margaret B. MacNair: Characterization of the proteins of human synovial fluid in certain disease states. *J. clin. Invest.* 1956, **35**: 814-825. (87).
- Schmidt, V.: Johan Kjeldahl. *Med. Forum (Kbh.)* 1961, **14**: 161-171. (88).
- Schubert, M.: Nomenclature of polysaccharides. *Arthr. and Rheum.* 1961, **4**: 218-219. (78).
- Schumacher, H. R.: Intracellular crystals in synovial fluid anticoagulated with oxalate. *New Engl. J. Med.* 1966, **274**: 1372-1373. (70).
- Schur, P. H. & J. Sandson: Immunologic studies of the proteins of human synovial fluid. *Arthr. and Rheum.* 1963, **6**: 115-129. (87).
- Schwartz, S. & N. Cooper: Synovial membrane punch biopsy. *Arch. intern. Med.* 1961, **108**: 400-406. (145).
- Slater, J. G.: An analysis of 388 cases of rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1942-43, **3**: 195-206. (33, 48, 57).

- Scott, J. T. & E. G. L. Bywaters: A case of rheumatoid arthritis with polyarthritis. Demonstrated at the Postgraduate Medical School of London. *Brit. med. J.* 1966, **5494**: 1027-1031. (169).
- Scott, J. T., D. O. Hourihane, F. H. Doyle, R. E. Steiner, J. W. Laws, A. St. J. Dixon & E. G. L. Bywaters: Digital arteritis in rheumatoid disease. *Ann. rheum. Dis.* 1961, **20**: 224-234. (22, 51).
- Seligmann, M.: Études immunologiques sur le lupus érythémateux disséminé. *Rev. franc. Étud. clin. biol.* 1958, **3**: 558-584. (185).
- Selye, H.: Rheumatoid arthritis. In: H. Selye (ed.): *Annual report on stress*. Montreal, Canada: Medical Publishers 1951, pp. 249-263. (28, 30).
- Sever, E. D.: Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Brit. J. clin. Pract.* 1965, **19**: 637-644. (30).
- Sharp, J. T., E. Calkins, A. S. Cohen, A. F. Schubart & J. J. Calabro: Observations on the clinical, chemical, and serological manifestations of rheumatoid arthritis, based on the course of 154 cases. *Medicine* 1964, **43**: 41-58. (203).
- Short, C. L., W. Bauer & W. E. Reynolds: *Rheumatoid arthritis*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press 1957. (27, 51).
- Sigurdson, L. A.: The structure and function of articular synovial membranes. *J. Bone Jt Surg.* 1930, **12**: 603-639. (98).
- Sinclair, R. J. G. & B. Cruickshank: A clinical and pathological study of sixteen cases of rheumatoid arthritis with extensive visceral involvement (»rheumatoid disease«). *Quart. J. Med.* 1956, **25**: 313-332. (30).
- Singhal, G. C.: Sensitised sheep cell agglutination test in diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Indian J. med. Sci.* 1966, **20**: 392-399. (116, 273).
- Siokawa, Y. & S. Watanabe: Studies on the joint punch biopsies of knee joints in rheumatic fever with light and electron microscopic observations. *Atti del X congresso della lega internazionale contro il reumatismo*, vol. I. Roma: Minerva med. 1961, pp. 147-152. (100).
- Smith, M.: A study of 102 cases of atrophic arthritis. Statistical data. *New Engl. J. Med.* 1932, **206**: 103-110. (27).
- Smith, Carol & D. Hamerman: Acid phosphatase in human synovial fluid. *Arthr. and Rheum.* 1962, **5**: 411-414. (104).
- Smith, J. E., G. T. Crowley jr. & R. B. Giles jr.: Some carbohydrates of synovial fluid. *Arthr. and Rheum.* 1960, **3**: 409-413. (130).
- Soeur, R.: The synovial membrane of the knee in pathological conditions. *J. Bone Jt Surg.* 1949, **31-A**: 317-340. (95).
- Soffer, L. J., M. F. Levitt & G. Baehr: Use of cortisone and adrenocorticotrophic hormone in acute disseminated lupus erythematosus. *Arch. intern. Med.* 1950, **86**: 558-573. (60, 183, 188).
- Sokoloff, L.: The pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: L. C. Mills & J. H. Moyer (eds.): *Inflammation and diseases of connective tissue*. Philadelphia & London: W. B. Saunders 1961, pp. 146-152. (17).
- Sokoloff, L., R. T. McCluskey & J. J. Bunim: Vascularity of the early subcutaneous nodule of rheumatoid arthritis. *Arch. Path.* 1953, **55**: 475-495. (50).
- Soubbotine, M.: Recherches histologiques sur la structure des membranes synoviales. *Arch. Physiologie normale et pathologique* 1880, **7**: 532-554. (96).
- Spicer, S. S.: A correlative study of the histochemical properties of rodent acid mucopolysaccharides. *J. Histochem. Cytochem.* 1960, **8**: 18-35. (106).
- Stafford, C. T., W. Niedermeier, H. L. Holley & W. Pigman: Studies on the concentration and intrinsic viscosity of hyaluronic acid in synovial fluids of patients with rheumatic diseases. *Ann. rheum. Dis.* 1964, **23**: 152-157. (76, 77, 79, 131, 132, 135).

- Steffen, C.: Bericht über den Nachweis sessiler Antikörper an Gewebs- und Blutzellen durch Antihumanglobulinablenkung. *Klin. Wschr.* 1955, **33**: 134–139. (113).
- Steffen, C.: Nachweis und Wirkung von Gewebs-Autoantikörpern bei primär-chronischer Polyarthritis im Vergleich mit anderweitig auftretenden Gewebs-Autoantikörpern. In: P. Grabar & P. Miescher (eds.): *Immunpathology-Immunopathologie*. Basel/Stuttgart: Benno Schwabe & Co. 1958, pp. 376–389. (113).
- Stevens, J. & G. A. Whitefield: Synovectomy of the knee in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1966, **25**: 214–219. (145).
- Stevenson, C. R., J. Zuckner & R. H. Freyberg: Intra-articular hydrocortisone (Compound F) acetate. A preliminary report. *Ann. rheum. Dis.* 1952, **11**: 112–117. (136).
- Sundblad, L.: Studies on hyaluronic acid in synovial fluids. *Acta Soc. Med. upsalien.* 1953, **58**: 113–238. (31, 74, 75).
- Sundblad, L., N. Egelius & E. Jonsson: Action of hydrocortisone on the hyaluronic acid of joint fluids in rheumatoid arthritis. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 1954, **6**: 295–302. (31).
- Sunderman, F. W. jr.: Studies on the serum proteins. VI. Recent advances in clinical interpretation of electrophoretic fractionations. *Amer. J. clin. Path.* 1964, **42**: 1–21. (136).
- Svartz, Nanna & B. Olhagen: Electrophoretic analysis of proteins in articular rheumatism. *Acta med. scand.* 1948, suppl. 206, **130**: 456–464. (137).
- Svartz, Nanna & K. Schlossman: Agglutination of sensitized sheep erythrocytes in disseminated lupus erythematosus. *Ann. rheum. Dis.* 1957, **16**: 73–75. (196).
- Szent-Gyorgyi, A. In: C. Ragan (ed.): *Connective tissues*. Trans. first conf. on connective tissues. Josiah Macy Jr. Fndn., New York 1950, pp. 32–33. (103).
- Sørensen, K.: Personlig meddelelse 1968. (20).
- Takahashi, T., C. L. Lee, C. Biava & I. Davidsohn: Localization of gamma-globulin within inclusion bodies of L. E. (lupus erythematosus) cells. *Nature (London)* 1965, **207**: 1071–1073. (119).
- Talbott, J. H.: *Gout and gouty arthritis*. New York: Grune & Stratton 1953. (42).
- Teilum, G.: Cortisone-ascorbic acid interaction and the pathogenesis of amyloidosis. Mechanism of action of cortisone on mesenchymal tissue. *Ann. rheum. Dis.* 1952, **11**: 119–135. (22).
- Teilum, G.: Amyloidosis: Origin from fixed periodic acid-schiff positive reticuloendothelial cells in loco and basic factors in pathogenesis. *Lab. Invest.* 1966, **15**: 98–110. (165).
- Thomas, D. P. P. & J. T. Dingle: Studies on human synovial membrane in vitro. The metabolism of normal and rheumatoid synovia and the effect of hydrocortisone. *Biochem. J.* 1958, **68**: 231–238. (171).
- Thompson, G. R.: Serum antinuclear factors associated with systemic lupus erythematosus. *Univ. Mich. med. Bull.* 1962, **28**: 378–387. (192, 193, tabel 97).
- Thompson, M. & Stella Eadie: Kerato-conjunctivitis sicca and rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1956, **15**: 21–25. (30).
- Thulin, K. E.: Serological reactions and the etiology of rheumatoid arthritis (part II). *Acta rheum. scand.* 1962, **8**: 3–9. (23).
- Wager, O., N. Ripatti, V. Laine, H. Julkunen & K. Aho: Clinical evaluation of the serological tests in rheumatoid arthritis. II. Hospital series of patients with definite rheumatoid arthritis. *Acta rheum. scand.* 1961, **7**: 209–218. (182).
- Wagner, B. M.: Immunity and inflammation. In: L. C. Mills & J. H. Moyer (eds.): *Inflammation and diseases of connective tissue*. Philadelphia & London: W. B. Saunders 1961, pp. 103–108. (160).

- Wallis, A. D.: A theory of the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1950, **9**: 331–340. (23).
- Van Pelt, R. W.: Clinical and synovial response to intrasynovial injection of 6a-methylprednisolone acetate into horses and cattle. *J. amer. vet. med. Ass.* 1963, **143**: 738–748. (143).
- Ward, D. J., G. D. Johnson & E. J. Holborow: Antinuclear factor in rheumatoid arthritis. Its incidence and clinical significance. *Ann. rheum. Dis.* 1964, **23**: 306–310. (tabel 97).
- Warren, C. F., G. A. Bennett & W. Bauer: The cellular constituents of normal human synovial fluid with a consideration of influencing factors. *J. clin. Invest.* 1935 a, **14**: 711–712. (68, 71).
- Warren, C. F., G. A. Bennett & W. Bauer: The significance of the cellular variations occurring in normal synovial fluid. *Amer. J. Path.* 1935 b, **11**: 953–968. (71, 125).
- Vasilescu, V., G. Stoica, G. Vilau, D. Popescu & M. Teta: Contribution to the study of soluble proteins in the mitochondria of the rat liver during regeneration process. *Rum. med. Rev.* 1965, **1**: 3–7. (80, 132).
- Wassmann, K.: Rheumatoid arthritis and psoriasis: Statistical statements. *Ann. rheum. Dis.* 1949, **8**: 70–71. (44).
- Vaubel, E.: The form and function of synovial cells in tissue cultures. I. Morphology of the cells under varying conditions. *J. exp. Med.* 1933 a, **58**: 63–83. (98, 99).
- Vaubel, E.: The form and function of synovial cells in tissue cultures. II. The production of mucin. *J. exp. Med.* 1933 b, **58**: 85–95. (98).
- Vaubel, E.: Über das Synovialgewebe. (Betrachtungen an Hand von Ergebnissen mit der Gewebekultur). *Virchows Arch.* 1933 c, **289**: 670–687. (98).
- Vaughan, J. H.: Hypersensitivity in the rheumatic diseases. *Med. Clin. N. Amer.* 1961, **45**: 1133–1153. (22, 169).
- Vaughan, J. H. & V. P. Butler jr.: Current status of the rheumatoid factor. *Ann. intern. Med.* 1962, **56**: 1–11. (115).
- Weinberger, H. J. & W. Bauer: Diagnosis and treatment of Reiter's syndrome. *Med. Clin. N. Amer.* 1955, **39**: 587–599. (43).
- Weir, D. M. & E. J. Holborow: Serum anti-nuclear factor. Laboratory studies. *Ann. rheum. Dis.* 1962, **21**: 40–44. (185).
- Weir, D. M., E. J. Holborow & G. D. Johnson: A clinical study of serum antinuclear factor. *Brit. med. J.* 1961, **1**: 933–937. (tabel 97).
- Weiss, T. E. & K. E. Keller: Uncommon manifestations of rheumatoid arthritis. *Med. Clin. N. Amer.* 1967, **51**: 1019–1026. (30).
- West, M., R. Poske, A. Black, C. Pilz & H. J. Zimmerman: Enzyme activity in synovial fluid. *Arthr. and Rheum.* 1962, **5**: 328–329. (142, 143).
- West, R. & D. H. Clarke: The concentration of glucosamine in normal and pathological sera. *J. clin. Invest.* 1938, **17**: 173–178. (83).
- White, R. K.: The clinical applications of the rheology of synovial fluid. *Clin. Orthop.* 1964, **29**: 213–229. (74).
- Wierzchowicki, M. & J. Zeromski: Antiglobulin consumption test and studies of immunofluorescence in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Pol. Arch. Med. wewnet* 1965, **35**: 1019–1024. (184).
- Wilkinson, M. & B. S. Jones: Serum and synovial fluid proteins in arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1962, **21**: 51–58. (139, 140).
- Wilkinson, M. & B. S. Jones: Evaluation of needle biopsy of synovial membrane. *Ann. rheum. Dis.* 1963, **22**: 100–105. (108, 147, 148).
- Wilkinson, M. & B. S. Jones: Electrophoretic studies of synovial fluid proteins. *Ann. rheum. Dis.* 1964, **23**: 22–29. (164, 178, 179).

- Villa, L., A. Fasoli, F. Salteri & C. B. Ballabio: Observations on the ultracentrifugal pattern of serum proteins in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1960, **19**: 239–242. (115).
- Williamson, N. & L. P. J. Holt: A synovial biopsy needle. *Lancet* 1966, **1**: 799. (93).
- Wiltshaw, E. & W. C. Moloney: Histochemical and biochemical studies on leucocyte alkaline phosphatase activity. *Blood* 1955, **10**: 1120–1131. (141).
- Winblad, S.: Studies on different laboratory tests for the rheumatoid arthritis serum factor. 1. Evaluation of different agglutination methods for whole serum, cold-precipitable and euglobulin serum fractions. *Acta path. microbiol. scand.* 1960, **49**: 499–528. (183).
- Winsløw, J. B.: *An anatomical exposition of the structure of the human body*. London 1733. (96).
- Winzler, R. J.: Determination of serum glycoproteins. In: D. Glick (ed.): *Methods of biochemical analysis*. New York: Interscience Publishers, Inc. 1955, pp. 279–311. (78, 85).
- Voit, K. & A. Gamp: Beurteilung der Aktivität bei der chronischen Polyarthrit. *Z. Rheumaforsch.* 1962, **21**: 3–13. (29).
- Vojtišek, O.: Die Zytologie der Gelenkflüssigkeit bei rheumatischen Krankheiten. *Z. Rheumaforsch.* 1962, **21**: 114–128. (72, 73, 125).
- Vojtišek, O.: Der Beitrag der morphologischen Untersuchungen der Synovialflüssigkeit zur Differentialdiagnostik der rheumatischen Krankheiten. *Z. Rheumaforsch.* 1964, **23**: 23–33. (26).
- Vorlaender, K. O.: Klinische Immunologie der Nierenerkrankungen. In: P. Miescher & K. O. Vorlaender (eds.): *Immunopathologie in Klinik und Forschung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1957, pp. 379–421. (120).
- Wöhler, F., W. Müller & A. Hofmann: On the nature of the rheumatoid factor. *Ann. rheum. Dis.* 1960, **19**: 163–166. (115).
- Waalder, E.: On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta path. microbiol. scand.* 1940, **17**: 172–188. (115).
- Zeller, J. W.: Discussion in Medical Grand Rounds, Massachusetts General Hospital: Post-rheumatic arthritis. *Amer. Practit.* 1950, **1**: 185–189. (42).
- Zevely, H. A., A. J. French, W. M. Mikkelsen & I. F. Duff: Synovial specimens obtained by knee joint punch biopsy. Histologic study in joint diseases. *Amer. J. Med.* 1956, **20**: 510–519. (147).
- Ziff, M., P. Esserman & C. McEwen: Observations on the course and treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthr. and Rheum.* 1958, **1**: 332–350. (61).
- Zucker-Franklin, Dorothea: The phagosomes in rheumatoid synovial fluid leukocytes: A light, fluorescence, and electron microscope study. *Arthr. and Rheum.* 1966, **9**: 24–36. (23).

Forkortelser og definitioner

Nedenfor er samlet forkortelser, der benyttes i teksten. I reumatologisk litteratur forekommer som oftest mange forkortelser, og det kan være vanskeligt for læseren, som er ukendt med disse forkortelser, at sætte sig ind i teksten. I nærværende arbejde er yderligere indført forkortelser for begreber, der er indført af forfatteren.

- AA: Antal afvigere, som udtryk for hvor massive forandringer inflammationen har fremkaldt i ledvæsken
- A: Artrose, osteoartrose, degenerativ ledlidelse
- AGKT: Antihuman-globulin-konsumptions-test, der i nærværende arbejde benyttes til påvisning af antinukleære substanser
- AGKT: Gennemsnitsværdi for AGKT
- ARA: American Rheumatism Association
- AST: Antistreptolysintiter
- Autoimmun natur af et antistof: Antistoffet reagerer specifikt med et normalt fænomen i personen, som har udviklet antistoffet (*Anderson & al. 1962*)
- »B«: Synovialvævsbiopsi, diagnostiske betydning (kriterium 10)
- DAT: »differential agglutination titre«, serumtiteren overfor sensibiliserede fåreblodlegemer sammenlignes med serumtiteren overfor normale fåreblodlegemer. Visse sera fra patienter med RA agglutinerer normale fåreblodlegemer i nogen grad (*Singhal 1966*)
- DIP: Distale interfalangeale fingerled
- E: Enheder, King og Kind ved alkaliske fosfataser
- EDB: Elektronisk databehandling
- Forf.: Forfatteren af et arbejde
- Forff.: Forfatterne af et arbejde
- Forfatteren: Når forfatteren skrives helt ud, betyder det forfatteren (PEJ) af nærværende afhandling
- G-H: Glykoprotein-hexosamin i ledvæske og serum, i mg%
- HAc: Eddikesyre
- H-E: Hæmatoxylin – eosin
- I.s.f.h.: ikke-syrefædeligt hexosamin, den hexosamin-holdige fraktion, der hverken fældes af 1 % HAc eller 10 % TCA. Opgives i mg%
- KK: Korrelationskoefficient(er)
- KS-terapi: Behandling med kortikosteroider, enten lokalt i leddet eller peroralt
- »L«: Ledvæskeundersøgelse, diagnostiske betydning (kriterium 9)
- LED: Lupus erythematosus disseminatus
- MCP: Metakarpofalangeale fingerled
- M-H: Mucin-hexosamin i ledvæske, i mg%
- OA: Oligoartikulær artrit (begyndelsesalder ≥ 15 år)

PAS:	Perjodsyre Schiff
PIP:	Proximale interfalangeale fingerled
PMN:	Polymorfnukleære leukocytter, angives i % af totale celletal i ledvæsken (betegnelsen granulocytter benyttes til polymorfnukleære leukocytter i synovialvævet)
RA:	Rheumatoid artrit
RAT:	Rheumatoid artrit test til påvisning af RF
RAT:	Gennemsnitsværdi for RAT
RES:	Retikulo-endoteliale system
RF:	Rheumatoid faktor
Rheumatoid:	Hvad der har med RA at gøre
RNA:	Ribonukleinsyre
R-W:	Den af Rose og Waaler angivne hæmagglutinations-reaktion til påvisning af RF
SAT:	Streptokok-agglutinations-reaktion til påvisning af RF
TA:	Traumatisk artrit
TCA:	Trikloredikesyre
T-H:	Total-hexosamin i ledvæske og i serum, i mg%
TIP:	Totale ikke-polymorfnukleære leukocytter, angives i absolut tal pr. cmm
T-N:	Total-kvælstof, i mg%

Statistiske noter

af

Afdelingsforstander, cand. act. *Michael Weis Bentzon*

Studiet af sammenhænge mellem de forskellige fænomener i ledvæske og mellem de forskellige fænomener i synovialvæv er udført parvis. For hvert fænomen foreligger en semikvantitativ bedømmelse i kodetal. For fænomenerne i synovialvæv fremgår kodeværdierne af tabel 37. For fænomenerne i ledvæske er gruppenumrene valgt som kodeværdier. Kodetallene er brugt kvantitativt til beregning af korrelationskoefficienter. Idet x og y er sammenhørende værdier af kodetallene for to fænomener, beregnes korrelationskoefficienten, r_{xy} , ved formlen

$$r_{xy} = \frac{s_{xy}}{\sqrt{s_x^2 \cdot s_y^2}}$$

hvor

$$s_x^2 = \frac{1}{n \div 1} \sum (x \div \bar{x})^2$$

$$s_y^2 = \frac{1}{n \div 1} \sum (y \div \bar{y})^2$$

$$s_{xy} = \frac{1}{n \div 1} \sum (x \div \bar{x}) (y \div \bar{y})$$

Korrelationskoefficienten er dimensionsløs og ligger mellem -1 og $+1$. Den vil være positiv, hvis der er tendens til, at afvigelser fra middeltallet med samme fortegn ($(x \div \bar{x})$ og $(y \div \bar{y})$ begge positive eller begge negative) forekommer hyppigst.

Vurderingen af signifikans for korrelationskoefficienten, for hvilken der i det foregående er benyttet den mnemotekniske betegnelse **KK**, bygger på en forudsætning om, at x og y er normalt fordelt. Dette gælder kun som en grov approimation, selv om der ved inddelingen af resultaterne er søgt at få en jævn fordeling af kodeværdier.

Der er foretaget en tabellægning af alle kombinationer af kodeværdier for de fænomener, hvor det, ud fra **KK**-værdierne, skønnedes at være af interesse, deriblandt alle tilfælde hvor **KK**-værdier afviger signifikant fra nul. Med ganske få

undtagelser kunne man bekræfte signifikansen ved en simpel sammenligning af relative hyppigheder.

Værdien af KK-beregningerne ligger i det overblik, man får over de mange sammenhænge. Nedenfor er vist nogle eksempler på sammenhænge. Ved en omskrivning af formelen for korrelationskoefficienter kan man vise, at den vil afvige fra nul, hvis gennemsnittet af den ene størrelse f. eks. y , beregnet for en række givne værdier af x , enten stiger med stigende x (KK positiv) eller falder med stigende x (KK negativ). I de tre eksempler for fænomener i synovialvæv (alle med KK positiv) ses tydelige stigninger i gennemsnitstallene. I eksempel 2 er stigningen jævn; dette eksempel stemmer bedst med forudsætningen om normal fordeling, der medfører, at der skal være en retliniet afhængighed. I eksempel 1 er stigningen ikke jævn; sammenhængen består i, at kæmpeceller næsten ikke forekommer samtidigt med få rundceller. Eksempel 3 er af tilsvarende art. For ledvæskefænomenerne er vist et eksempel med positiv og et eksempel med negativ KK-værdi.

Eksempler for fænomener i synovialvævet

Eksempel 1. Kæmpeceller og rundceller, KK = 0,39

		Kæmpeceller				Ialt	Gennemsnit
		0	1	2	3		
Rundceller	0	0	0	0	0	0	—
	1	8	0	0	0	8	0,00
	2	12	1	0	0	13	0,08
	3	13	6	4	0	23	0,67
	4	11	5	6	0	22	0,77
Ialt		44	12	10	0	66	
Gennemsnit		2,61	3,33	3,60	—		

Eksempel 2. Proliferation af synoviocyter og proliferation af fibroblaster, KK = 0,64

		Proliferation af synoviocyter				Ialt	Gennemsnit
		0	1	2	3		
Prolifera- tion af af fibro- blaster	0	12	4	1	0	17	0,35
	1	4	12	10	1	27	1,30
	2	0	7	9	3	19	1,79
	3	0	0	2	1	3	2,33
Ialt		16	23	22	5	66	
Gennemsnit		0,25	1,13	1,55	2,00		

Eksempel 3. Proliferation af synoviocytter og granulocytter i synovialvæv, KK = 0,46

		Proliferation af synoviocytter					Gennemsnit
		0	1	2	3	Ialt	
Granulo-	0	16	16	9	1	42	0,88
cytter i	1	0	2	6	2	10	2,00
synovial-	2	0	5	4	2	11	1,73
vævet	3	0	0	3	0	3	2,00
Ialt		16	23	22	5	66	
Gennemsnit		0,00	0,52	1,05	1,20		

Eksempler for fænomener i ledvæske

Eksempel 1. Mængde i ml og T-N i mg%, KK = 0,34

		Mængde i ml				Gennemsnitskode
Kode		1- 1	10- 2	20- 3	40- 4	
T-N i mg %	300- 3	2	0	0	0	1,00
	400- 4	2	1	1	0	1,75
	500- 5	6	9	5	2	2,14
	600- 6	4	8	9	4	2,52
	700- 7	4	6	8	7	2,72
	800- 8	0	1	5	2	3,13
	900- 9	0	0	1	0	3,00
Ialt		18	25	29	15	87
Gennemsnitskode		5,33	5,88	6,48	6,60	

Eksempel 2. Albumin i % og α -2-globulin i %, KK = 0,47

		Albumin i %					Ialt	Gennemsnitskode
Kode		30- 3	40- 4	50- 5	60- 6	70- 7		
α -2-globulin i %	3- 2	0	1	2	1	1	5	5,40
	5- 3	1	0	5	5	2	13	5,54
	7- 4	0	1	9	14	1	25	5,60
	9- 5	0	2	11	6	0	19	5,21
	11- 6	0	7	10	1	0	18	4,67
	13- 7	0	2	2	1	0	5	4,80
	15- 8	2	0	0	0	0	2	3,00
Ialt		3	13	39	28	4	87	
Gennemsnitskode		6,33	5,54	4,72	4,14	3,00		

Ifølge kapitel 10 er nogle af fænomenerne i synovialvæv varighedsafhængige. Derfor er der foretaget beregning af korrelationskoefficienten inden for 3 varighedsgrupper. Det viser sig, at man gennemgående finder den samme tendens i alle 3 grupper.

En lignende kontrol er foretaget med hensyn til alder ved sygdommens begyndelse. Der indgår 6 børn blandt de 87 patienter, som er grundlaget for fremstilling af tabel KK-I og 10 børn blandt de 66 patienter, som er grundlaget for fremstilling af tabel KK-II. Ved at differentiere mellem børn og voksne, i udvidede tabeller, fremkommer der ikke sikker forskel for de forskellige fænomener i ledvæske og synovialvæv ved RA. Det har således ikke haft nogen selvstændig indflydelse på resultaterne i tabellerne KK-I og KK-II at børnene indgår i grupperne.

Gentagne undersøgelser hos samme patient

Analysen af variationerne inden for patient og mellem patienter er foretaget som en énsidig variansanalyse (se f. eks. *Hald* 1948) på følgende måde. Lad $x_{p,i}$ betegne undersøgelsesresultatet for patient nr. p ved prøve nr. i jvf. nedenstående skema:

Patient	Observationer	Gennemsnit	Spredningskvadrat
1	$x_{11} \ x_{12} \ x_{13} \ \dots \ x_{1n_1}$	$\bar{x}_1 = \frac{\sum x_{1i}}{n_1}$	$s_1^2 = \frac{1}{n_1 \div 1} \sum (x_{1i} \div \bar{x}_1)^2$
2	$x_{21} \ x_{22} \ x_{23} \ \dots \ x_{2n_2}$	$\bar{x}_2 = \frac{\sum x_{2i}}{n_2}$	$s_2^2 = \frac{1}{n_2 \div 1} \sum (x_{2i} \div \bar{x}_2)^2$
$\vdots$			
$\vdots$			
$\vdots$			
$\vdots$			
k	$x_{k1} \ x_{k2} \ x_{k3} \ \dots \ x_{kn_k}$	$\bar{x}_k = \frac{\sum x_{ki}}{n_k}$	$s_k^2 = \frac{1}{n_k \div 1} \sum (x_{ki} \div \bar{x}_k)^2$

For hver patient beregnes et skøn over variansen svarende til variationen fra prøve til prøve.

$$s_p^2 = \frac{1}{n_p \div 1} \sum (x_{pi} \div \bar{x}_p)^2$$

og man beregner et vejet gennemsnit, s_I^2 , af disse skøn til bedømmelse af, hvad man kan betegne som variationer inden for patienterne:

$$1) \quad s_I^2 = (\sum (n_p \div 1) \cdot s_p^2) / (\sum (n_p \div 1)) \approx \sigma_I^2$$

hvor n_p er antallet af undersøgelser for patient nr. p.

Hvis patienterne var ens med hensyn til det undersøgte fænomen, ville middeltallene pr. patient, $\bar{x}_p$, variere omkring det totale middeltal, $\bar{\bar{x}} = (\sum n_p \bar{x}_p) / \sum n_p$, i overensstemmelse med, at variansen på x_p bliver σ_I^2 / n_p , hvilket medfører, at størrelsen

$$s_M^2 = \frac{1}{k \div 1} \sum_{p=1}^k (x_p \div \bar{\bar{x}})^2 \cdot n_p$$

også giver et skøn over σ_I^2 . Forholdet $v^2 = s_M^2 / s_I^2$ skulle derfor variere omkring 1; om afvigelsen fra 1 er signifikant aflæses i tabeller over v^2 -fordelingen (se *Hald* 1948). Hvis v^2 afviger signifikant fra 1, er der en variation mellem patienter. Betegnes variansen svarende til denne variation med σ_M^2 gælder det, at

$$2) \quad s_M^2 \approx \sigma_I^2 + \bar{n} \cdot \sigma_M^2$$

hvor $\bar{n}$ er gennemsnittet af observationstallene, $n_1, \dots, n_k$. Et skøn over σ_M^2 fås ved at sammenholde 1) og 2), der giver

$$\frac{s_M^2 \div s_I^2}{\bar{n}} \approx \sigma_M^2$$

der ved division med s_I^2 respektive σ_I^2 giver

$$\frac{v^2 \div 1}{n} \approx \frac{\sigma_M^2}{\sigma_I^2}$$

Af tabel 64 kan man beregne, at σ_M^2 i de tilfælde, hvor der er signifikans, ligger mellem 1 og 2 gange σ_I^2 .

Litteratur.

Hald, A.: Statistiske metoder. Det private ingeniørfond, København 1948.

Sagregister

AGKT

- AGKT-max. og AGKT 182, 187
- i andre arbejder 184
- antigenet 113, 122
- og fænomener i det perifere blod ved RA 193
- og LE-celle-fænomenet 189, 191, 192
- ved LED tabel 97
- og hudsymptomer ved LED 223
- og ledsymptomer ved LED 223
- i normalmateriale 120
- og patientalder ved RA 226
- ved RA 193
- og RAT 189, 196
- resultaternes sikkerhed 119
- spredningsberegninger 123
- og sygdomsvarighed ved RA 226
- teknik 114
- Alcian-positivitet i synovialmembranen
 - enzypåvirkning 109
 - i »karvægge« 168
 - for synoviocyterne 155
- Alkaliske fosfataser i ledvæske 91, 141, 143, 176, 203
- holdbarhed 92
- »Antal afvigere« (den patologiske intensitet i ledvæske) 198
- Betændelsesceller i ledvæske 125
 - og andre fænomener i ledvæske 199
 - og kriteriesymptomer 199
 - polymorfnukleære leukocytter (PMN) 28, 72, 125, 176
 - total ikke-polymorfnukleære leukocytter (TIP) 72, 126, 174
- Betændelsesceller i synovialvæv
 - og andre fænomener i synovialvæv 213
 - diffus fordeling 161, 177, 211, 212
 - granulocytter 161, 176
 - granulocytter i synovialvæv og polymorf-

- nukleære celler i ledvæske 177
- og kriteriesymptomer 211, 212, 213, 215
- noduli synoviales 28, 146, 160, 177, 212
- plasmaceller 104, 147, 163, 178, 215
- rundceller 162, 177, 213
- rundceller og mastceller 214
- rundceller og mononukleære celler i ledvæske 174
- Betændelsesfænomener
 - akutte 159, 177, 201
 - kroniske 172, 177
- Biopsiteknik 93
- Blodpigmenter i ledvæske 129
- Diffus affektion
 - ved LED 183
 - ved RA, vurderet gennem sygdomsgrupper 225
- Degeneration af synoviocyter 151
 - og ledekssudat 152
 - og pyroninofili 151
- Eksperimentel RA 28
- Febris rheumatica 19, 42
- Fibrin i synovialvævet 158, 178, 219
- Fibroblaster 156, 176, 218
 - alkaliske fosfataser 176
 - kæmpecelledannelse 156
- »Flydende biopsi« 173
- Fænomener i synovialvævet
 - celler i subsynoviale bindevæv 101
 - til diagnostik 40
 - kvalitativ inddeling 94
 - kvantitativ bedømmelse 94
- Glukose i ledvæske 142, 204

- Hexosaminholdige substanser 78, 81, 131, 133, 203
glykoprotein 80, 81, 132, 133, 135
glykoprotein i serum 83
ikke-syrefædeligt hexosamin 81
mucin 79, 83, 131, 134
sektionsmateriale med ødem og uden ødem 82, 134
total-hexosamin (T-H) 81, 83, 130, 183, 202
- Histo-kemiske farvemethoder 105
mukopolysakkarider 106
ribonukleinsyre (RNA) 107
- Hændernes led 49
Håndleddet 34, 38, 49
- Inflammation ved RA
lokalt 17, 29, 198
universelt (diffust) 17, 29, 195
- Inflammationspræget
akut 177, 200, 208, 219, 220
kronisk 177, 200, 214, 217, 220
- Inklusionslegemer og plasmaceller 164
- Kardinalsymptomer ved LED
hudsymptomer 64
ledsymptomer 63
litteratur 60
- Karforandringer i synovialvæv 22, 169, 179
Karhyperplasi
(forøgelse af karsengen) 169, 179, 219
- Karvægstykkelser 169, 179, 219
- Kjeldahl-analysen 88
- Klassisk kronisk leddegigt 21, 36, 45
- Kliniske kritesymptomer ved RA 32, 46, 48, 197
afhængighed af mikro-patologiske forandringer 17
- Klinisk-patogenetiske overvejelser 17, 22, 25
celler og metabolisk afsporing 23
karrene 24
- Knæleddet 50, 55, 173
- Korrelationskoefficienter
mellem ledvæskefænomener tabel KK-I
- Korrelationskoefficienter
mellem synovialvævsfænomener tabel KK-II
- Korrelationskoefficienter
mellem fænomener i ledvæske og fænomener i synovialvæv tabel KK-III
- Kortikosteroidterapi 30
og AGKT ved LED 188, 191
og AGKT ved RA 195
og hexosaminholdige substanser i ledvæske 133
og LE-celler ved LED 188, 191
og RAT ved LED 189, 191
og RAT ved RA 195
- Kriterier til afgrænsning af LED 62
Bywater & Ansell's kriterier 62
i eget arbejde 63
- Kriterier til afgrænsning af RA 32
andre kriterier end ARA-kriterierne 33
ARA-kriterierne 35
RA-kriterierne i eget arbejde 38
- Kæmpeceller i synoviocytlaget 149, 174, 207
fagocytose 149
PAS-positivitet 149
placering i synovialvæv 149
og sero-positivitet 174, 208
sygdomsvarighed 174, 208
- LE-celle-undersøgelse
teknik 119
- LED - »antinuclear disease« 185
- Ledhuler 68, 96
- LED-materialet 65
alder ved sygdommens begyndelse 66
de døde patienter 67
hospitalsdiagnoser 66
hyppigheden af de benyttede kriterier 65
sygdomsvarighed 66
- Ledvæske, teknik
celletælling (absolut tal) 72, 73
differentieltælling af celler 72, 73
fortyndings- og farvevæske til celletælling i absolut tal 72
hexosamin i ledvæske, to metoder 85
hexosaminbestemmelse 84
hexosaminholdige substanser 80, 81
mononukleære celler i ledvæske 72
monukleære celler i ledvæske, varians for små og store 73
Ostwald's viskositetspipette 74, 75
papirelektroforese 89
proteinbestemmelse 88
rest-kvælstof 89

- Ledvæskeceller under »normale« forhold 71
- Ledvæskefænomener ved RA
- variation inden for samme patient 143
 - variation mellem forskellige patienter 143
- Ledvæskens makroskopiske udseende 70
- Ledvæsken under normale forhold 68
-
- Mastceller 101, 166
- og rundceller 214
- Metakromasi 165
- enzympåvirkning 108
- Morfologiske forandringer
- i synovialvævet ved RA 40, 145
- Mængden af ledvæske 127, 206
- og total-kvælstof (T-N) 128
-
- Noduli rheumatici 38, 50
- noduli-positive og -negative 205, 209, 213, 215, 220
-
- Objektive metoder ved RA-undersøgelser 27
- Oligoartikulær artrit 56
- totale sygdomsvarighed 57
- Organmanifestationer ved RA 29
-
- Patogenese ved RA 22
- Polyarthritis chronica 21
- Proliferation af synoviocytter 152
- og fagocytose 153
 - og mikrovilli 152
- Proteiner i ledvæske ved RA 136, 200
- albumin 138, 201
 - α -2-globulin 139, 178, 202
 - og andre fænomener i ledvæske 200
 - γ -globulin 139, 164, 178, 199, 200, 202
 - gennemsnitsværdier for proteinfraktioner 140
 - total-protein 137, 198, 201
- Proteinfraktioner på de to sider
- af synovialmembranen 68, 87, 140, 202
- Punktur af knæled 69
- Pyroninofili
- enzympåvirkning 110
 - for plasmacellerne 163
 - for synoviocytterne 153
- RA-materialet 45, 55
- alder ved sygdommens begyndelse 49
 - delmateriale I 46, 48
 - delmateriale II 46, 47
 - delmateriale III 46, 47
 - knæledsaffektion og »rheumatoide islæt« 48
 - kriteriesymptomernes indbyrdes afhængighed 55, 197
 - kriterium 6 (noduli rheumatici) 38, 50
 - kriterium 7 (røntgenforandringer) 38, 52
 - kriterium 8 (sero-positivitet) 39, 53
 - kriterium 9 39, 54
 - kriterium 10 39, 54, 212
 - kriterium 6, 7 og 8, afhængighed af PIP/MCP/håndled/forfødder ved RA 55, 197
 - kriterium 9 og 10, indbyrdes afhængighed ved RA 54
 - kønsfordeling 48
 - objektive ledsymptomer 38, 45, 49
 - sygdomsvarighed 49
- RAT (»The Latex Fixation Test«) 117
- og hudsymptomer/ledsymptomer ved LED 223
 - og LE-cellefænomenet 189, 191
 - metodik ved bestemmelse 117
 - normalmateriale 118
 - ved RA 182
- RAT-max. og $\overline{\text{RAT}}$ 181, 227, 228
- RES og synovialvævet 101, 104, 150, 163
- Rheumafaktor 115
- Rheumatiske sygdomme 20
- Rheumatoid artrit 19
- »Rheumatoid disease« 30
- »Rheumatoide islæt«
- (rheumatoide belastning) 41, 48, 203, 205, 206
- RNA og proteinproduktion 107, 154
- Røntgenforandringer ved RA 39, 52
- røntgen-positive og -negative 213, 215
- »Samlet sero-positivitet« 39, 182
- Sektionsmateriale 127, 132, 133, 134
- Sero-positivitet ved RA 53
- Seroreaktion (rheumafaktor)
- sero-positive og -negative 180, 199, 201, 202, 209, 210, 213, 215, 220
- Sygdomsvarighed ved RA 49, 197
- kortvarigt syge og langvarigt syge 204, 206, 208, 213, 215, 217

Synovektomi 27

Synovialmembranen

cellerne 98

funktion 103

det histologiske tværsnit 97

inddeling 96

mukopolysakkarider 106

normale forhold 96

subsynoviale cellulære elementer 101

synoviocyterne (morfologi) 98

Synoviocyter

fagocytotisk aktivitet 149

i ledvæske 100

og ledvæskens tilstand 175

morfologi 99

nomenklatur 99

Synoviocyter og fibroblaster 153, 156

funktionelt slægtskab 99, 157

Villi synoviales 171, 180, 219

Viskositet i ledvæske 74, 129

afhængighed af mucin 83

holdbarhed 76

»intrinsic viscosity« 74

Ødem i synovialvævet 171, 179, 219

